

REVUE NEUROLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique

par

P. CASTAIGNE, F. LHERMITTE, R. ESCOUROLLE *,
M^{me} MARTIN et J.-L. BINET

L'association d'une myasthénie avec une tumeur thymique et une anémie aplastique érythroblastopénique est exceptionnelle mais elle n'est probablement pas fortuite. C'est la raison pour laquelle nous tenons à en rapporter en détail un exemple caractéristique.

Obs. 1. — M^{me} Maria B..., 33 ans, a été hospitalisée une première fois à la Clinique des Maladies du Système Nerveux, envoyée par le Pr agrégé Domart en avril 1958. Le début des troubles remontait à 1954 ; pendant quelques jours la malade avait remarqué une difficulté à lever les bras. En novembre 1957, elle fut gênée pour mastiquer aux repas de midi alors que la mastication restait facile le matin. Puis la déglutition, le maintien de la tête, les gestes pour se coiffer et aussi parfois l'ascension des escaliers devinrent difficiles. En mars 1958, survint une diplopie transitoire. L'hospitalisation permit d'affirmer l'existence d'une myasthénie avec atteinte élective des muscles de la phonation, de la déglutition, des oculo-moteurs, des releveurs de la mâchoire et plus accessoirement des deux deltoïdes. La réaction de Jolly était positive ; la stimulation du nerf cubital à 30 par seconde pendant deux minutes donnait des images d'épuisement caractéristiques. La radiographie du thorax de face était normale et de profil l'espace rétrosternal ne paraissait pas occupé par une tumeur thymique. La médiastinographie gazeuse ne fut pas pratiquée. L'hémogramme montrait alors 4.250.000 globules rouges avec un chiffre de plaquettes et de leucocytes normaux. La ponction sternale et l'électrophorèse du sérum ne furent pas pratiquées.

La malade reçut pendant 15 jours de la prostigmine qui sembla peu l'améliorer alors qu'après cinq comprimés de bromure de pyridostigmine (Mestion : 300 mg /jour), la diplopie disparut, la mastication devint facile, et de 1958 à 1960, la malade mena chez elle une vie pratiquement normale, toute tentative de diminution des doses de mestion entraînant la réapparition de la diplopie.

* Attaché de Recherches à l'Institut National d'Hygiène.

En décembre 1960, apparurent des signes nouveaux qui s'accrourent progressivement : d'abord pendant trois semaines une diarrhée très importante avec cinq selles par jour, de coloration normale, devant laquelle les traitements restèrent inefficaces ; ensuite une toux fréquente, surtout nocturne avec expectoration séreuse dont l'examen bactériologique resta négatif. La température montait souvent le soir à 38°.

Lorsqu'elle fut hospitalisée à nouveau le 7 avril 1961, on constata qu'à la myasthénie s'associaient une tumeur du médiastin, une érythroblastopénie et des anomalies protidiques.



FIG. 1.

1° La myasthénie elle-même n'était guère aggravée ; la diplopie restait transitoire ; les troubles de la mastication variaient d'un jour à l'autre ; la force de l'orbiculaire n'était pas diminuée ; la réaction de Jolly restait positive. La substitution au mestinon de la prostigmine ne parut ni avoir amélioré, ni avoir accentué les signes myasthéniques. En mai toutefois apparurent quelques manifestations transitoires de surdosage, sans gravité.

2° Contrairement à ce qui avait été constaté trois ans auparavant, cette myasthénie s'accompagnait d'une très volumineuse tumeur thymique. Cette dernière déjà constatée sur les clichés pratiqués en ville en février 1961 était beaucoup plus nette sur les radiographies et tomographies pratiquées en avril et mai 61 à la Salpêtrière. Les radiographies de face (fig. 1) montraient une opacité médiastinale complexe coiffant l'ombre cardiaque. Elle débordait principalement le long du bord gauche du cœur sous forme d'une image polycyclique prédominant au niveau de l'arc moyen mais également le long

de la pointe ou une ombre arrondie semblait superposée à la silhouette cardiaque. Le débord droit était moins net, mais il existait indiscutablement un élargissement important du médiastin supérieur. Enfin plusieurs images semblant développées en plein parenchyme pulmonaire étaient visibles sous forme de taches arrondies plus ou moins estompées dans la région axillaire gauche et à la base gauche.

Sur les clichés de profil, la masse médiastinale apparaissait avec évidence sous la forme d'une opacité à peu près triangulaire à base inférieure, à sommet supérieur. Nettement détachée de la crosse aortique et bien séparée du manubrium en avant et de l'ombre cardiaque en bas, cette masse tumorale semblait au contraire moins bien limitée en arrière.

Les tomographies de face (fig. 2) confirmaient tous les caractères de cette tumeur médiastinale qui

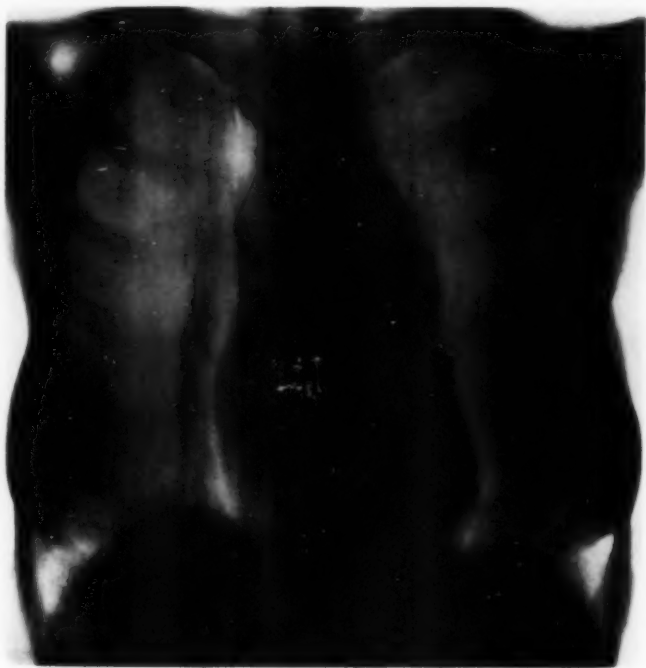


FIG. 2.

était visible sur les plans antérieurs juxtacardiaques, mais également sur les coupes postérieures le long du rachis. Toujours très bien limitée en dehors, cette tumeur était au contraire difficile à dissocier des structures médiastinales. Enfin les images arrondies axillaires et de la base gauche n'étaient visibles que sur les plans très postérieurs et paraissaient accolées à la paroi thoracique.

Quant aux tomographies de profil, elles ont permis simplement de mieux individualiser cette masse rétrosternale.

3° Mais surtout nous avons trouvé à cette date une anémie atteignant 840.000 globules rouges/mm³. Isolée, sans modification des leucocytes et des plaquettes, cette anémie était manifestement aplastique avec un chiffre de réticulocytes ne dépassant pas 1 p. 100, et une érythroblastopénie médullaire. A la première ponction sternale, il n'existait que 11 p. 100 d'éléments de la lignée érythroblastique (0,66 p. 100 proérythroblastes, 1,13 p. 100 érythroblastes basophiles, 2,4 p. 100 érythro-

blastés polychromatophiles et 7,20 p. 100 érythroblastés acidophiles). Lors d'une deuxième ponction le chiffre des érythroblastés atteindra 1,43 p. 100 alors que la formule était comptée sur 1.500 éléments et que le nombre des éléments granuleux et des mégacaryocytes restait normal.

Formule sanguine le 8-4-61 : G.R. : 840.000 ; G.B. : 11.700 ; polys neutro : 57 p. 100. Lymphocytes : 32 p. 100 ; Grands lymphocytes : 10 p. 100. Monocytes 1 p. 100. Très importante anisocytose.

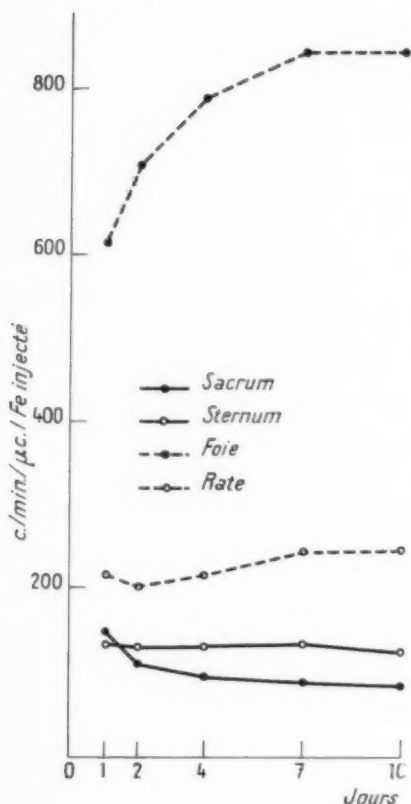


FIG. 3. — Étude par des comptages externes de la radioactivité du sacrum, du sternum, du foie et de la rate après injection de fer radioactif. Absence d'érythropoïèse sternale et sacrée.

Ponction sternale le 7-4-61 (formule faite sur 1.500 éléments) :

Myéloblastes : 1	} 66,31 p. 100
Promyélocytes : 1,06	
Myélos N : 26,26	
Métamyélos N : 21,86	
Polys N : 17,13	} 18,33 p. 100
Petits lymphos : 14,33	
Grands lymphos : 4	
Plasmocytes : 2,93 p. 100.	

Proérythroblastes : 0,66	} 11,39 p. 100.
Érythroblastes basophiles : 1,13	
" polychromatophiles : 2,40	
" acidophiles : 7,20	
Mitoses : 0,86 p. 100	} Aucun élément éosinophile
Mégacariocytes : 1 p. 100	

Aucun signe d'hémolyse n'a pu être noté (bilirubine normale, recherche des agglutinines négatives).
Il n'y avait pas non plus trace de sang dans les selles.

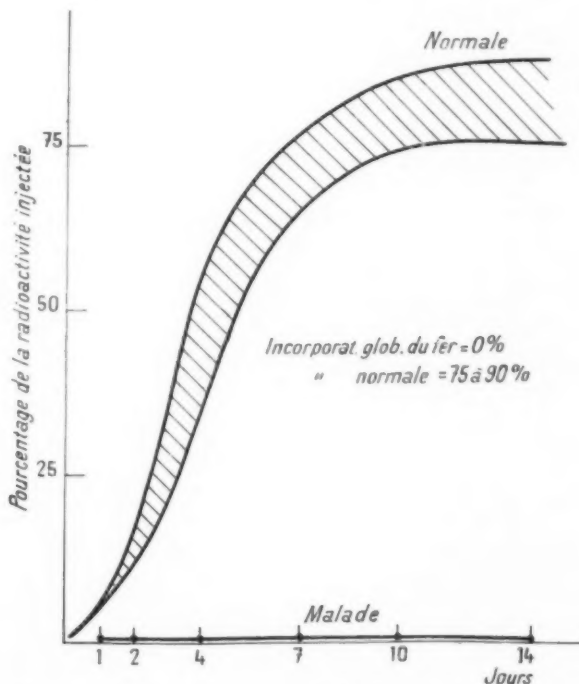


FIG. 4. — Étude de l'incorporation globulaire du fer radioactif.

L'étude de la fixation du fer radioactif montra une décroissance du fer plasmatique très anormale (renouvellement : 0,14 mg par kg et par jour, la normale étant entre 0,45 et 0,64) avec une incorporation globulaire nulle à 0 p. 100 en 14 jours (fig. 5) et absence d'érythropoïèse sternale (fig. 4).

Cette anémie persista durant toute l'évolution nécessitant une transfusion tous les six jours.

4° Enfin on constatait un déséquilibre protidique avec une vitesse de sédimentation à 177 à la première heure, 180 à la seconde heure et 184 à la vingt-quatrième heure. Les protides totaux étaient à 74 g/litre avec 27 p. 100 de γ , 14,5 p. 100 de β , 10 p. 100 de α_2 , 0,5 p. 100 d' α_1 , globulines et 48 p. 100 d'albumine (fig. 5).

L'évolution fut rapidement défavorable. La malade était en proie à une dyspnée permanente à l'origine de laquelle pouvaient être invoqués trois facteurs que nous n'avons pas su dissocier, la myasthénie, la compression médiastinale et l'anémie. Les moindres mouvements déclenchaient des crises

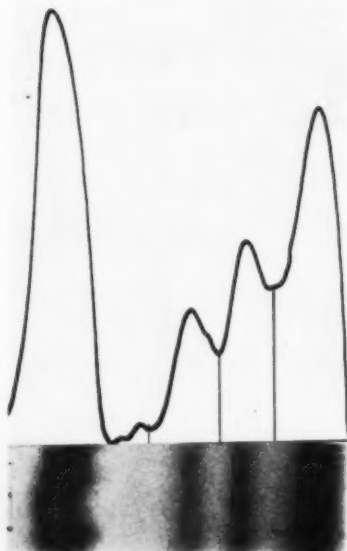


FIG. 5. — Électrophorèse des protides

FIG. 6. — Vue antérieure de la tumeur entre le poumon gauche (relevé) et le péricarde. Essai-
mage tumoral sur la plèvre et le péricarde.

FIG. 7. — Partie postérieure de la tumeur le long de la gouttière latéro-vertébrale. Essai-
mage en taches de bougie sur toute la plèvre
pariétale gauche.



FIG. 6.



FIG. 7.

de toux épuisantes dont les lésions thoraciques médiastinales et pleuro-pulmonaires étaient probablement responsables. L'état général était extrêmement médiocre et la malade mourut le 20 mai 1961 au cours d'une syncope asphyxique, sans qu'à aucun moment nous ayons pu envisager la possibilité d'une intervention.

L'autopsie montra l'existence d'une tumeur intrathoracique mollassse, blanchâtre, occupant toute la partie supérieure et antérieure du médiastin du côté gauche adhérent fortement au poumon gauche et au péricarde (fig. 6). En arrière une coulée tumorale de même aspect occupait toute la gouttière latéro-vertébrale gauche infiltrant la plèvre pariétale des faces postérieure et latérale du thorax. De plus de nombreux nodules en tache de bougie étaient disséminés sur toute la paroi thoracique (fig. 7). Ces formations tumorales furent facilement prélevées en totalité en décollant le feuillet pariétal de la plèvre.

Dans le poumon gauche on trouva dans le lobe inférieur une infiltration tumorale nodulaire entourée d'une zone congestive. Dans le hile gauche un ganglion lymphatique paraissait anormal. Tout le reste de l'examen viscéral était normal.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

1° *Masse tumorale médiastinale* : aspect de tumeur très indifférenciée à type de *lymphocytome*. Elle est en effet essentiellement constituée de lymphocytes presque entièrement dépourvus de proto-

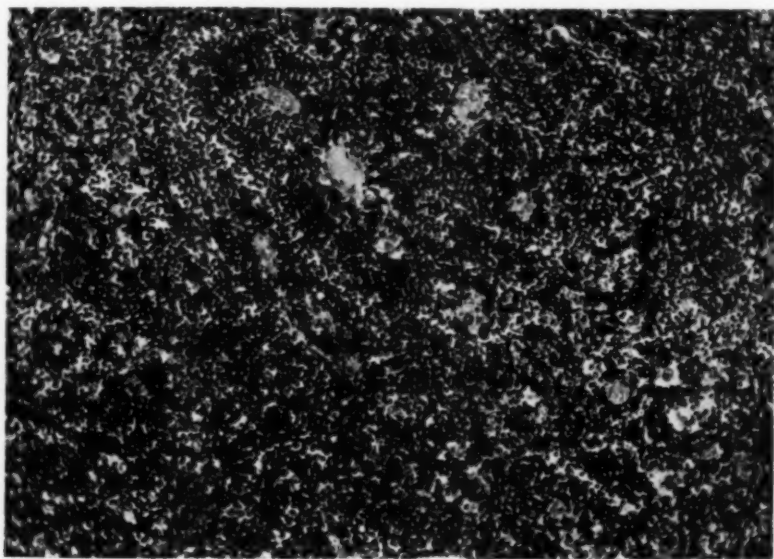


FIG. 8. — Thymus. Infiltration lymphocytaire homogène.
Absence de structure lobulée.

plasme et réduits à leur noyau très riche en chromatine (fig. 8). Rares éléments plus clairs d'origine réticulée. Vers une extrémité d'un fragment tumoral aberrant on note une plus forte proportion d'éléments réticulés marginaux (fig. 9).

Il est impossible d'affirmer le diagnostic histologique de thymome car il n'existe aucune trace de corpuscules de Hassal même modifiés. Le pouvoir d'infiltration est marqué au niveau de la plèvre pulmonaire voisine.

2° *Rate* : énorme congestion de la pulpe rouge avec nombreux infiltrats hémorragiques. Artère pénicillée à parois épaissies fibro-hyalines. Au niveau du corpuscule de Malpighi on note souvent l'existence d'un centre clair germinatif. Aucune trace de formation tumorale.

3° *Surrénale. Pancréas. Hypophyse* : normaux.

4° *Ovaire* : sclérose corticale avec quelques rares corps jaunes fibreux. Pas d'ovules primordiaux, aucun indice d'activité ovarienne.

5° *Sternum* : substance intertrabéculaire riche en lymphocytes mais sans formation néoplasique. Pas d'activité érythroblastique.

6° *Cote* : aspect très similaire.

7° *Crête iliaque* : même observation, mais avec densité cellulaire extrêmement réduite.

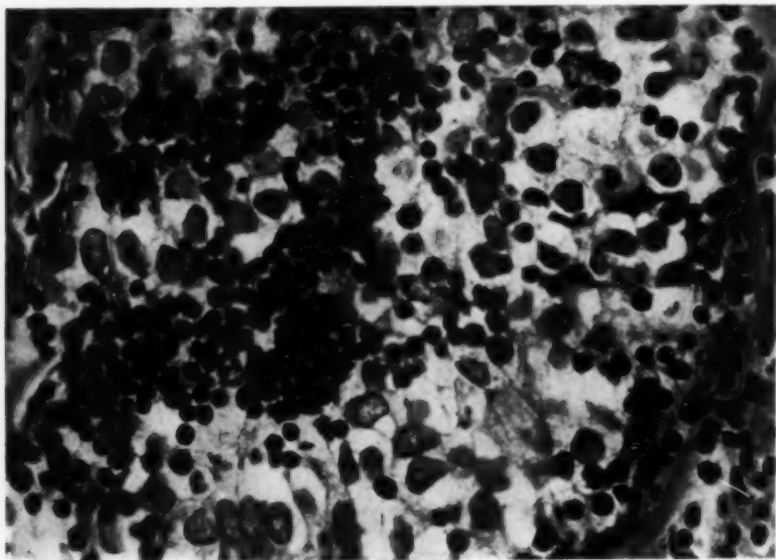


FIG. 9. — Thymus. Éléments réticulés clairs en bordure de la tumeur au sein de l'infiltration lymphocytaire.

Discussion

Comme nous aurons tout à l'heure à discuter quelques-unes des rares observations similaires relevées dans la littérature médicale il convient de discuter les éléments essentiels de notre propre cas.

1° *La myasthénie* est indiscutable. Les signes cliniques et leur évolution ainsi que l'activité thérapeutique des anticholinestérasiques ajoutés aux signes électriques caractéristiques mettent hors de doute le diagnostic de maladie d'Erb-Goldflam. Nous sommes convaincus que les cliniciens les plus exigeants auraient accepté ce diagnostic sans hésitation.

2° L'érythroblastopénie peut également être considérée comme tout à fait démonstrative. L'anémie profonde sans réticulocytose, la rareté confinant à l'absence d'érythroblastes dans la moelle osseuse sont déjà significatifs. Ajoutons comme démonstration l'absence totale d'incorporation du fer marqué dans l'hémoglobine et l'abaissement considérable du renouvellement du fer plasmatique. Ces divers résultats sont démonstratifs d'une aplasie quasi totale de la lignée rouge, une des plus importantes qui ait été signalée en général et la plus importante de toutes celles qu'a eu à étudier le laboratoire des isotopes de l'Hôpital Saint-Louis (Pr Jean Bernard) sur une série de plus de 700 aplasies médullaires. Cette aplasie érythroblastique est remarquablement pure. Le taux des leucocytes sanguins et des plaquettes est normal et la ponction sternale montre un taux normal de la lignée myélocytaire et des mégacaryocytes. Il s'agit donc bien, sur le plan hématologique, d'une observation d'aplasie érythroblastopénique pure et non pas du blocage de la lignée rouge à un stade quelconque de son évolution.

De plus les éventualités d'anémie hémolytique ou d'anémie hémorragique avaient été éliminées cliniquement et l'étude histologique de la moelle osseuse nous a permis d'éliminer l'hypothèse d'envahissement métastatique malin. Ces divers mécanismes d'ailleurs auraient très mal expliqué l'aspect hématologique du syndrome.

Enfin parmi les diverses hypothèses que cette anémie faisait discuter celle d'une intoxication ne pouvait manquer d'être évoquée. Le mestinon que notre malade avait absorbé pendant des années pouvait-il être incriminé ? Nous avons enquêté sur ce point auprès des toxicologues, des hématologues et des neurologues et nous avons recueilli des réponses concordantes et négatives. Au surplus les aplasies médullaires d'origine toxique ne donnent pas le tableau hématologique constaté.

Ainsi notre cas représente donc bien un exemple de ce syndrome hématologique dont nous dirons tout à l'heure le caractère exceptionnel : l'anémie aplastique isolée par érythroblastopénie pure dite encore érythroptisie ou anémie arégénérative ou encore « pure red all anemia ».

3° La tumeur médiastinale de cette malade mérite elle aussi quelques discussions. Sur les clichés pris en 1958 cette tumeur n'était pas décelable. Elle fut constatée pour la 1^{re} fois en février 1961 et lors de la dernière hospitalisation la tumeur était radiologiquement très étendue et multifocale. Comme il n'a pas été pratiqué de médiastinographie gazeuse lors de la première hospitalisation, nous n'affirmerons pas que la tumeur n'existait pas alors, de nombreux exemples nous ayant montré que la tumeur thymique chez les myasthéniques peut échapper à toute autre investigation préopératoire (1). Mais en tout cas, même si elle existait alors, elle a considérablement et progressivement augmenté de volume et elle s'est non seulement étendue, mais aussi disséminée.

Ceci dit, le fait que cette tumeur se développait initialement dans la loge thymique et la remplissait plus tard lors de l'autopsie est hors de doute.

Peut-on de ce fait qualifier cette tumeur de thymome, et si oui doit-on la considérer comme bénigne ou maligne ?

Nous avons dit que l'aspect histologique était celui d'un lymphocytome sans que soit retrouvée la structure thymique caractéristique ou les corpuscules de Hassal qui eussent permis d'affirmer le diagnostic histologique de thymocytome. Mais l'on sait la parenté morphologique du thymocyte et du lymphocyte et l'on sait aussi que bien des thymomes sont privés de la lobulation thymique et des corpuscules de Hassal.

Il existait en fait dans notre cas des cellules réticulaires qui militent fortement en faveur du thymome (fig. 9). D'ailleurs beaucoup pensent que toutes les tumeurs éventuellement décrites comme « lymphosarcomes lymphocytaires » du médiastin antérieur sont en fait des thymocytomes. En bref, en raison de son siège d'apparition, de son mode d'extension et de développement, et de son aspect histologique cette tumeur peut être considérée à bon droit comme une tumeur thymique.

Reste le problème si difficile de son classement dans le cadre des tumeurs bénignes ou malignes. Plus encore que pour beaucoup d'autres tumeurs cette discussion paraît à maints auteurs insoluble sur le plan des tumeurs thymiques. Il existe souvent dans ces cas des « bénignités » ou des « malignités » apparentes qui découlent en fait de constatations cliniques radiologiques et anatomiques concordantes. La tumeur strictement localisée à la loge thymique, ne donnant que peu ou pas de signes de compression, de volume relativement modéré, parfaitement clivable à l'intervention sera considérée comme bénigne. La tumeur ayant largement débordé sa loge de développement initial, étendue à tout le médiastin, comprimant bronches et gros vaisseaux, adhérent à la plèvre sera considérée comme maligne, surtout si elle est multifocale et si l'on retrouve sur la paroi thoracique ou dans le poumon des nodules distincts de la masse principale qui font figure de métastases.

En fait bien des histologistes restent réticents devant ce procédé de distinction. Sans lui nier une valeur pratique et pronostique qui ne se discute pas, ils s'interrogent sur sa validité et mettent en doute l'existence d'une différence de nature entre les deux types de tumeur.

Il paraît certain que des résidus thymiques existent dans tout le thorax, leur localisation préférentielle étant bien entendu la loge thymique. Quand donc se déclenchent les processus inconnus qui donnent naissance aux thymomes on peut admettre qu'ils peuvent suivant leur intensité, ou suivant la richesse en résidus thymiques, donner lieu soit à des tumeurs limitées, soit à des tumeurs extensives voire même à des tumeurs multiples qui ne seraient pas des métastases contrairement aux apparences.

La similitude des aspects histologiques dans l'une et l'autre éventualité, l'absence de métastases extra-thoraciques font penser que les tumeurs thymiques qui apparaissent malignes sur le plan clinique radiologique et macroscopique ne sont peut-être pas fondamentalement différentes de celles qui sont considérées comme bénignes. Beaucoup croient d'ailleurs que tout thymome est « potentiellement malin » mais à malignité purement locale endothoracique.

C'est pourquoi nous pensons que dans notre cas, si l'on peut avec une quasi-certitude considérer la tumeur de notre malade comme d'origine thymique, si l'on doit lui reconnaître une évolution locale « maligne », il n'est pas souhaitable de prendre position sur son classement dans le cadre des thymomes bénins ou malins, classification d'ailleurs toujours difficile et peut-être discutable dans son principe même.

Au terme de cette discussion nous pensons avoir mis hors de doute le fait que notre malade présentait une myasthénie cliniquement certaine, une anémie aplasique avec érythroblastopénie pure d'un degré rarement rencontré, une volumineuse tumeur thymique. Ajoutons seulement, le fait est inexplicable, mais ne donne pas lieu à discussion, qu'elle avait une hypergammaglobulinémie (fig. 5).

Avant de commenter notre observation à la lumière des faits similaires décrits par d'autres, nous voudrions donner quelques explications sur la pauvreté de notre attitude thérapeutique. Nous avons dit que jamais l'état de cette malade, compte tenu de l'énormité de la tumeur thoracique, ne nous a permis d'envisager une intervention

chirurgicale dont nous verrons d'ailleurs que les résultats sont loins d'être toujours encourageants sur le plan de l'anémie et dont on connaît le danger chez les myasthéniques porteurs de volumineux thymomes. La radiothérapie, qui bien entendu pouvait se discuter, fut écartée à cause du danger auquel nous avons craint d'exposer la moelle osseuse. La corticothérapie, soit par les corticoïdes soit par l'A.C.T.H., est considérée comme pouvant améliorer l'aplasie médullaire mais en matière de myasthénie les résultats sont quelquefois très brutalement néfastes et l'état pulmonaire de notre malade nous rendait encore plus circonspects.

Telles sont les raisons conjuguées qui nous ont conduit à nous limiter aux transfusions et à la thérapeutique anti-myasthénique espérant, sans beaucoup d'illusions il faut bien le dire, qu'une amélioration grâce à ces moyens nous permettrait d'être plus audacieux.

Aujourd'hui que l'événement a démontré que nos procédés étaient inefficaces, nous regrettons de ne pas avoir risqué davantage quoique à vrai dire ce que nous apprennent les observations similaires n'est pas très encourageant, notre malade n'ayant pas été, en tout état de cause, susceptible de supporter une intervention de grande chirurgie thoracique.

Commentaires

I. — Il n'est pas dans notre intention de discuter ici du problème de l'association entre la myasthénie et les tumeurs thymiques, de la fréquence et de la signification de cette association. Notre observation n'apporte rien de nouveau sur cette question déjà amplement débattue.

II. — Mais si la connaissance de l'association myasthénie-thymome remonte à la fin du siècle dernier, celle de l'association entre anémie et thymome est beaucoup plus récente. Ce sont Matias et Priesel qui, en 1928, signalèrent avoir découvert à l'autopsie une tumeur thymique chez une malade atteinte d'anémie. Depuis lors les observations du même ordre ont été périodiquement rapportées. Siguier et ses collaborateurs ont fait en France le travail le plus récent et le plus complet sur ce difficile problème (10).

Selon ces auteurs et le travail récent de Schimmel (9) le nombre total des observations d'anémie aplastique associée à un thymome reste actuellement très restreint puisqu'il ne se monterait qu'à vingt-neuf. Dans cinq cas l'hypoplasie médullaire était globale, dans six cas l'érythroblastopénie était très prédominante mais non absolument pure, dans 18 cas par contre il s'agissait, comme chez notre malade, d'une érythroblastopénie pure. En incluant à cette série notre propre observation on parvient au chiffre total de 30 cas connus de cette association. Il est bon de préciser l'extrême rareté de l'érythroblastopénie pure chez l'adulte. Alors que chez l'enfant la maladie de Blackfan-Diamond dite « erythrogenesis imperfecta », de nature congénitale, serait plus fréquente, les observations d'aplasie médullaire de l'adulte atteignant électivement la lignée rouge sont rares au point que Jacobs et ses collaborateurs ne pouvaient en démontrer au total que 46 cas dans la littérature hématologique en 1959 (6). Il ressort de la comparaison de ces chiffres que la corrélation tumeur thymique anémie érythroblastopénique pure ne peut guère être tenue pour fortuite puisque la moitié environ de ces dernières s'accompagne de tumeur thymique. On peut d'ailleurs penser que dans certains cas anciens, cette corrélation n'ayant pas encore été révélée, la tumeur thymique n'a pas été recherchée avec toute la persévérance désirable.

De ces trente observations se dégagent les éléments principaux suivants :

1° L'anémie et l'érythroblastopénie sont le plus souvent isolées (19 cas y compris le nôtre) rebelles à toute thérapeutique si l'on excepte l'effet transitoire substitutif des transfusions et les résultats d'interventions chirurgicales portant sur le thymus dont nous allons parler.

2° La tumeur thymique est en général considérée comme un thymome bénin, encore que dans certains cas peu nombreux le diagnostic de tumeur thymique maligne ait été retenu et que dans d'autres l'interprétation histologique ait été rendue difficile par l'atypie des cellules ou de leur groupement.

3° Aucune explication n'a pu être fournie pour justifier cette association.

Quant à l'effet de la thymectomie sur l'évolution de l'anémie aplastique il est extrêmement variable. Dix-sept interventions dont les résultats sont interprétables, semblent avoir été pratiquées ; dans onze cas l'échec fut complet ; deux fois il y eut une amélioration transitoire suivie de rechute et la splénectomie consécutive fut couronnée de succès ; dans quatre cas une crise réticulocytaire suivit l'intervention et l'anémie se répara rapidement. Ceux qui ont analysé soigneusement ces faits n'ont pu y trouver aucun élément permettant d'expliquer la disparité des résultats.

En bref l'érythroblastopénie, maladie rare chez l'adulte, paraît être fréquemment associée à une tumeur thymique ; aucune explication pathogénique satisfaisante n'a été avancée pour rendre compte de cette association ; l'ablation de la tumeur thymique est restée le plus souvent sans effet sur l'anémie mais a parfois amené une guérison spectaculaire. Si l'on ajoute que l'érythroblastopénie peut ne pas s'accompagner de tumeur thymique et qu'il en existe au moins une observation (Clarkson et Prokopp) (5) apparue trois ans après l'ablation d'une tumeur thymique on aura, à la fois, mis le comble à la confusion et dressé un bilan dans lequel il n'y a qu'à remplacer le mot érythroblastopénie par celui de myasthénie pour qu'il devienne familier aux neurologues.

III. — L'existence des deux possibilités d'association thymome-myasthénie d'une part et thymome-anémie aplastique d'autre part permettait de prévoir l'éventualité de la rencontre des trois éléments chez un même sujet. Nous avons relevé dans la littérature six cas paraissant à première vue pouvoir être retenus. Il est utile de rappeler brièvement leurs caractères généraux sur le triple plan du syndrome myasthénique, du syndrome hématologique et de la tumeur thymique.

Obs. 2. — Bakker (1954) (2).

Homme de 63 ans. A l'âge de 62 ans apparition d'une myasthénie grave plus ou moins bien équilibrée par la prostigmine. Un an plus tard survient une anémie qui semble isolée, en même temps qu'une radiographie révèle l'existence d'une tumeur du médiastin antérieur.

L'ablation chirurgicale de cette tumeur est suivie d'une crise réticulocytaire et du retour à la normale du chiffre des globules rouges. Trois semaines plus tard le malade meurt d'insuffisance cardiaque.

L'examen histologique montre l'existence d'une tumeur thymique particulière par l'abondance de cellules réticulaires présentant des signes importants de surcharge lipidique.

Obs. 3. — Chalmers et Boheimer (1954) (4).

Homme de 48 ans. Myasthénie grave évoluant depuis 18 mois assez bien équilibrée par néostigmine, Belladone, éphédrine. Apparition d'une anémie sévère avec pâleur dyspnée, sans que la myasthénie ne se soit aggravée. Il s'agit d'une anémie aplastique isolée (1.340.000. G.R., 5.200 G.B.) sans éléments réticulocytaires, sans signe d'hémolyse. La ponction sternale révèle une aplasie érythrocytaire médullaire totale avec absence de tout érythroblaste.

Obs.	Auteurs	Sexe	Age	Évolution (âge d'apparition de)			Sang			Tumeur		Évolution	
				Myas- thénie	Anémie	Tumeur	↘G.R.	↘G.B.	↘Plaq.	Radio	Autopsie Chirur- gie		Nature
1	cas personnel 1961	F	33	30 ans	33	33	+++	n	n	+		malig.	Mort.
2	Bakker (1954)	H	63	62	63	63	isolée	n	n	+		?	Thymectomie, amélio- ration de l'anémie mort par insuff. car- diaque
3	Chalmers et Boheimer (1954)	H	48	46	48	à l'interv.	++	n	n	o	chir.	bénin	Thymectomie + splé- nectomie, améliora- tion transitoire de l'anémie, stabilisa- tion après A.C.T.H. Myasthénie stabilisée
4	Weinbaum et Thompson (1955)	F	73	61	65	65	+++	n	n hypo- plaque t. ter- minale	+		malin	Mort par hémorragie cérébrale
5	Opash (1939)	H	56	?	?	?		Pancytopenie		?	autopsie	bénin	Mort par agranulocy- tose
6	Wintrop (1946)	F	16	+	14 mois plus tard		+++	++	+++	o	autopsie	thymus normal 38 g	Mort par pancyto- pénie
7	Thiévenard et M ^{lle} Marques (1955)	F	56	43	44	54	+	±	n	+			Stabilisation de la myas- thénie et de l'ané- mie après énérvat. sinu-carotidienne

Après transfusion l'anémie se stabilise autour de 2.000.000 de G.R. et un traitement par A.C.T.H. n'apporte aucune amélioration. Bien que la radiographie simple du thorax n'ait montré aucune image anormale, une thoracotomie exploratrice permet l'ablation d'une tumeur thymique de 120 g adhérent à la plèvre, sans autre signe de malignité.

Dès lors on assiste d'une part à une stabilisation de la myasthénie constatée encore deux ans plus tard, permettant d'ailleurs une diminution des doses de néo-stigmine 6 mois après l'intervention.

D'autre part une poussée réticulocytaire (19 p. 100) apparaît 10 jours après la thymectomie en même temps que l'hémoglobine redevient à un chiffre normal et que des érythroblastes à tous les stades sont retrouvés à la ponction sternale. Mais une rechute survient sept semaines plus tard avec disparition complète des érythroblastes. L'anémie demeure rebelle aux traitements médicaux (acide folique, extraits hépatiques, Cobalt). Une splénectomie pratiquée sept mois après la thymectomie n'amène qu'une amélioration retardée (un mois plus tard) de l'anémie avec crise réticulocytaire (9 p. 100) et normalisation médullaire. Une nouvelle rechute quatre semaines plus tard se montre rapidement sensible à une nouvelle cure d'A.C.T.H. (à doses de 200 mg par jour durant 17 semaines), et la guérison de l'anémie restera stable durant deux ans.

Obs. 4. — Weinbaum et Thompson (1955) (12).

Femme de 73 ans. Myasthénie apparue à l'âge de 61 ans sans modification hématologique constatée. Diabète léger. A l'âge de 65 ans, une anémie à 1.800.000 G.R. est rapidement corrigée par Extraits hépatiques, Fer et Vitaminothérapie. Le diagnostic de maladie de Biermer est envisagé.

Quatre ans plus tard on assiste à une aggravation du syndrome myasthénique (troubles importants de la parole, ptosis, asthénie), en rapport avec un arrêt de la prostigmine et à l'aggravation de l'anémie. C'est une érythropénie pure 900.000 G.R. avec 8.900 G.B. La ponction sternale montre une « diminution de la lignée rouge ». Cette anémie reste rebelle au traitement par vitamine B₁₂, fer, acide folique, extraits hépatiques. Si une érythroplaquetose fut notée il semble qu'elle ne fut que terminale préagénique, les plaquettes étaient au contraire augmentées à l'entrée à l'hôpital.

La radiographie thoracique peu après son admission a révélé l'existence d'une tumeur latéro-hilaire droite interprétée comme une tumeur thymique. Ce diagnostic fut confirmé par l'autopsie qui a montré une tumeur maligne avec envahissement pleural local.

Mort par hémorragie cérébrale.

Obs. 5. — Opsahl (1939) (7) cité d'après Ross et coll. (8).

Homme de 56 ans. Le tableau clinique succinctement résumé par Ross et coll. associait une myasthénie grave à une pancytopenie sévère. L'évolution dominée par l'agranulocytose fut rapidement mortelle.

L'autopsie révéla l'existence d'une tumeur médiastinale antérieure du volume d'un poing faite de zones cellulaires et de zones de nécrose interprétée comme un thymome « plus bénin que malin ». La moelle osseuse était le siège d'une hypoplasie sévère de la lignée rouge et de la lignée myéloïde. Il y avait une disparition complète des éléments mégacaryocytaires.

Obs. 6. — Wintrop, 1946 (13).

Jeune fille de 16 ans. Myasthénie grave évoluant depuis 14 mois.

Cinq mois après traitement par guanidine et prostigmine apparaît une anémie grave avec pancytopenie et purpura (G.B. 1.700 avec 60 p. 100 de lymphocytes, Hématocrite 22 p. 100, Plaquettes 30.000).

L'arrêt de la guanidine, des transfusions répétées n'empêchèrent pas l'évolution vers la mort sept mois plus tard au milieu d'un tableau hémorragique avec hémopéritoine.

L'autopsie révéla l'existence d'un thymus de structure normale pesant 38 g.

Obs. 7. — Thévenard et M^{lle} Marques, 1955 (11).

Suzanne T..., 56 ans, myasthénie suivie depuis 1942, d'abord ophtalmoplégique puis généralisée avec troubles bulbaires sévères. Pas d'anomalies radiographiques du thymus en 1942 et 1943.

En août 1942, la formule sanguine montre 4.000.000 G.R. et 6.500 G.B. Fragilité capillaire importante avec gingivorragies, ecchymoses, signes du lacet. A la ponction sternale : aplasie médullaire presque totale touchant surtout la lignée érythrocytaire et à un moindre degré la lignée granulocytaire. Jusqu'en mai 1943 (traitée par prostigmine) aggravation légère de l'anémie jusqu'à 3.200.000. Amélioration transitoire à 4.000.000 après transfusions et hépatothérapie, puis définitive après une première énévation sino-carotidienne (mai 1943). La stabilisation de la myasthénie elle-même ne fut obtenue qu'après énévation sino-carotidienne G. (juillet 1944) et fut dès lors définitive.

En septembre 1946 : G. R. : 4.000.000, G.B. : 7.500 ; simple hypoplasie érythrocytaire à la ponction sternale.

En juin 1955 : G.B. : 3.890.000 ; G. R. : 9.000 ; hypoplasie érythroblastique médullaire modérée.

C'est en mars 1953 que fut constatée pour la première fois une tumeur calcifiée rétrosternale qui ne s'est pas modifiée durant deux ans d'observation.

L'étude de ces six observations auxquelles il convient de joindre notre propre cas invite à un certain nombre de commentaires.

Sur un plan analytique tout d'abord, les trois éléments du syndrome présentent des caractères assez particuliers.

Le tableau général de la MYASTHÉNIE est difficile à préciser, mais la réalité du diagnostic ne paraît pas discutable. Un point commun réside dans le caractère primitif de cette dernière. Elle fut toujours le premier symptôme évoluant depuis 1 à 4 ans avant la constatation de l'anémie. Ce fait est peut-être dû à la gravité de l'anémie qui empêche la précession inverse. S'il ne semble pas y avoir de prédominance selon le sexe (quatre femmes pour trois hommes) on doit souligner l'âge assez tardif de certaines observations (72, 63, 56, 48 ans).

L'ANÉMIE fut toujours constatée après la myasthénie. Elle atteignait très souvent des chiffres considérables : 800.000 (Obs. 1), 900.000 G.R. (Obs. 4). Le chiffre des G.R. était par contre subnormal dans l'observation 7 où seule la ponction sternale révéla l'hypoplasie médullaire. Dans tous les cas il s'agissait d'une anémie aplastique avec absence d'éléments réticulocytaires et diminution voire absence totale de formations érythrocytaires dans la moelle.

Dans cinq cas (1, 2, 3, 4, 7) l'hypoplasie touchait uniquement ou prédominait considérablement (7) sur la lignée rouge. Dans deux cas (5 et 6) elle s'associait à une véritable pancytopenie. Signalons que l'hypoplaquettose signalée dans le cas 4 fut simplement préagonique.

LA TUMEUR THYMIQUE est signalée à des degrés divers dans les sept cas. Elle fut découverte quatre fois par l'examen radiologique standard (1, 2, 4, 7). La thoracotomie exploratrice la révéla dans le cas 3, et elle ne fut qu'une découverte d'autopsie dans les cas 5 et 6. Dans aucun de ces cas il n'est fait mention d'étude par médiastinographie gazeuse.

La nature de cette tumeur peut être considérée comme maligne dans les cas 1 et 4. Elle est qualifiée de bénigne dans les cas 3, 5 et 7. Le cas 7 n'a toutefois fait l'objet que de simples constatations radiographiques. La nature de la tumeur dans le cas 2 n'est pas précisée. Il convient encore de souligner que les éléments histologiques signalés permettent difficilement de se faire une idée précise sur la nature de la tumeur. Enfin le cas 6 nous paraît très discutable. L'autopsie n'a montré que l'existence d'un thymus de 38 g de structure normale chez une jeune fille de 18 ans. Le poids moyen du thymus (Castelman) à cet âge est de 26 grammes avec des variations allant de 18 à 45 grammes.

La constatation de cette tumeur thymique a été contemporaine de celle de l'anémie dans trois cas (1, 2, 4). Dans trois cas elle fut une découverte chirurgicale ou d'autopsie. Plus particulière est l'observation 7 (Thévenard et coll.) où la tumeur ne fut découverte que 11 ans après le début de la myasthénie et 10 ans après la constatation de l'anémie.

Sur un plan plus synthétique, ces sept observations paraissent pouvoir se grouper en trois catégories principales.

La première comprend quatre cas d'aplasie médullaire portant électivement sur la seule lignée érythrocytaire, avec tumeur thymique, apparus au cours de l'évolution d'une myasthénie. Il en est ainsi des cas de Bakker (obs. 2), de Chalmers (obs. 3), de Weinbaum (obs. 4) et de notre propre cas (obs. 1).

Un cas plus particulier est celui d'Opsahl (obs. 5). Il associe une pancytopenie mortelle à une myasthénie avec tumeur thymique. Cette association d'aplasie médullaire globale apparaît dès lors comme plus rare si l'on considère cette unique observation à côté des 11 cas d'insuffisance médullaire globale ou à simple prédominance érythroblastique signalés par Siguier et coll. (10).

Un dernier groupe comprend les deux derniers cas où la notion de tumeur n'apparaît pas avec certitude ou a été de constitution très tardive par rapport aux deux autres éléments du syndrome. L'observation de Wintrop (cas 6) est douteuse. L'aplasie médullaire y est en effet totale et il n'est pas impossible qu'un facteur toxique médicamenteux soit à son origine. Au surplus la tumeur thymique est, nous l'avons dit, discutable.

Par contre l'observation de Thévenard et M^{lle} Marques (cas 7) est beaucoup plus significative. L'érythroblastopénie y est relativement prédominante par rapport à une très discrète atteinte de la lignée granulocytaire. Mais surtout elle paraît avoir été associée à la seule myasthénie durant plusieurs années. La tumeur thymique n'a été découverte que beaucoup plus tardivement, 11 ans plus tard. Certes les contrôles radiologiques ne furent peut-être pas systématiques et la tumeur déjà calcifiée lors de sa première constatation en 1953 évoluait sans doute depuis longtemps. Quoi qu'il en soit la myasthénie semble avoir été associée pendant une longue période à une anémie érythroblastopénique assez comparable à celle des quatre cas du premier groupe.

Conclusion

Tels sont les faits actuellement en notre possession concernant cette curieuse et mystérieuse association morbide. Les chiffres, nous l'avons vu, excluent toute idée de coïncidence fortuite. Le fait est bien connu pour l'association myasthénie-thymome. Le thymome est rare (de 1 à 2 sur 10.000 autopsies suivant les statistiques), la myasthénie est également, suivant des statistiques toujours discutables mais en général admises, rare. Le quart au moins des myasthéniques sont porteurs de thymomes, et plus du quart des thymomes se compliqueraient de myasthénie. Le fait est également établi pour l'association thymome-anémie aplastique érythroblastopénique puisque la moitié de ces dernières, qui sont d'ailleurs d'une grande rareté, s'accompagnent d'une tumeur thymique. Pour la triple association les chiffres actuellement connus semblent indiquer qu'elle suit la corrélation déjà connue entre thymome et myasthénie puisque, sur 30 cas colligés de thymome avec anémie aplastique, on trouve sept myasthénies, soit une proportion d'environ une myasthénie pour quatre thymomes, ce qui est dans l'ordre de grandeur habituellement admis. Mais nous avons vu que tous les cas n'étaient pas similaires et que la possibilité d'une association myasthénie-anémie aplastique n'était pas exclue.

L'impossibilité d'une coïncidence étant établie, il serait tentant d'expliquer le lien de causalité qui unit ces manifestations très différentes. Nous ne nous y hasarderons pas, étant donné l'impasse totale où se trouvent les neurologues d'une part, les hématologues de l'autre, à ce sujet.

Faute de pouvoir l'expliquer il est possible de chercher à mieux connaître une association qui est peut-être moins exceptionnelle qu'elle ne le paraît. Il est nécessaire

actuellement que les spécialistes de pathologie thoracique recherchent systématiquement, en présence d'un thymome, non seulement une myasthénie mais aussi les troubles de l'hématopoïèse, de même il devient obligatoire pour les neurologues, devant une myasthénie, de rechercher non seulement un thymome mais aussi une érythroblastopénie. Cette recherche peut nécessiter la ponction sternale et les épreuves au fer radio-actif. Thévenard avait d'ailleurs œuvré dans ce sens et ses résultats n'avaient pas été négatifs puisque dans sept cas de myasthénie sans thymome apparent il avait découvert une fois en dehors du cas cité une hypoplasie médullaire discrète mais globale. Enfin les hématologues constatant une anémie aplastique devraient non seulement rechercher le thymome associé mais aussi la myasthénie éventuelle.

Il nous semble que c'est le seul procédé susceptible d'amener à connaître les formes diverses de cette association. Ainsi pourraient se dégager des notions plus précises sur les modalités évolutives et les possibilités thérapeutiques.

Enfin il n'est pas impossible de penser que l'introduction dans les discussions pathogéniques de ce nouvel et surprenant élément constitué par l'érythroblastopénie ne puisse contribuer à rompre le cercle vicieux dans lequel s'enferment actuellement tous nos essais physiopathologiques.

(Clinique des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAJOUANINE (Th.), BARIETY (M.), CASTAIGNE (P.) et COURY (Ch.). Sur l'utilité de la médias-tinographie gazeuse pour la mise en évidence des tumeurs thymiques chez les myasthéniques. *Revue Neurologique*, 1957, **96**, 1, 3-8.
2. BAKKER (P. M.). Enkele opmerkingen by twee gezwellen van de Thymus. *Ned. T. Geneesk.*, 1954, **98**, 1, 386-387.
3. CASTELMAN (B.). Atlas of tumor pathology (tumors of the thymus gland). *Armed Forces Inst. of Pathol.*, Washington, 1956.
4. CHALMERS (J. N. M.) et BOHEIMER (K.). Pure red cell anaemia in patients with thymic tumours. *Brit. Med. J.*, 1954, **2**, 1514-1518.
5. CLARKSON (B.) et PROCKUP (D. J.). Aregenerative anemia associated with benign thymoma. *New Engl. J. Med.*, 1958, **259**, 253 (cité d'après SCHIMMEL).
6. JACOBS (E. M.), HUTTER (R. V.), POOL (J. L.) et LEY (A. B.). Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow. *Cancer* (Philadelphia), 1959, **12**, 47 (cité d'après SCHIMMEL).
7. OPSAHL (R.). Thymus Karcinom of aplastik anemi. *Norsk. Mag. Lægevid.*, 1939, **2**, 1835 (cité d'après Ross et coll.).
8. ROSS (J. F.), FINCH (S. C.), STREET (R. B.) et STIEDER (J. W.). The simultaneous occurrence of benign thymoma and refractory anemia. *Blood*, 1954, **9**, 10, 935-952.
9. SCHIMMEL (H.). *Le thymus. Son rôle en pathologie générale chez l'adulte*. Thèse Médecine, Paris, 192 p., Foulon, édit.
10. SIGUIER (F.), BETOURNE (Cl.), MATHÉ (G.), CAQUET (R.), MILHAUD (A.) et KAHN (F.). L'association tumeur thymique, aplasie médullaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **36**, 13, 805-812.
11. THÉVENARD (A.) et MARQUES (M^{lle} J. M.). Myasthénie, tumeur du thymus et aplasie (ou hypoplasie) de la moelle osseuse. A propos d'un cas suivi depuis treize ans. *Revue Neurologique*, 1955, **93**, 3, 597-600.
12. WEINBAUM (J. G.) et THOMPSON (R. T.). Erythroblastic. Hypoplasia associated with thymic tumor and myasthenia gravis. *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, **25**, 2, 761-769.
13. WINTROPE (M. M.). *Clinical Hematology*. Philadelphie, Lea et Febrieger, 1951, p. 533.

L'ataxie-télangiectasie

(7 observations personnelles)

par

St. THIEFFRY, M. ARTHUIS, J. AICARDI et G. LYON *

(Paris)

L'ataxie-télangiectasie est une maladie dégénérative qui frappe les jeunes enfants et qui se définit essentiellement par l'association à une ataxie cérébelleuse précoce et progressive de télangiectasies oculaires qui permettent de la reconnaître très facilement.

Elle a été décrite pour la première fois en 1941 par M^{me} Louis-Bar chez un petit garçon de 9 ans comme un « syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition nævoïde et des troubles cérébelleux ». L'auteur soulignait alors l'originalité de cette association de signes neurologiques et cutanés. Son observation resta isolée jusqu'en 1957. En 1957, puis en 1958, Elena Boder et Sedgwick rapportant huit observations proposent le terme « d'Ataxie-Télangiectasie ». Ils montrent qu'il s'agit d'une maladie familiale caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, associée souvent à des manifestations extra-pyramidales, constamment à des télangiectasies, et fréquemment à des infections pulmonaires récidivantes, en rapport dans certains cas avec des bronchectasies. Wells et Shy, la décrivent sous le nom de « chorée-athétose familiale et progressive avec télangiectasies cutanées ». Dans les années qui suivent, les observations vont se multiplier à tel point que dans son encyclopédie des syndromes médicaux, Durham (1960) fait alors état de 52 cas connus. Il faut y ajouter les trois observations récentes de Pelc et Vis et les sept observations personnelles que nous publions ici et qui apportent des précisions intéressantes sur cette curieuse hérédodégénérescence.

Obs. 1. — Marie Dominique Kal..., née le 11-9-1950 après un accouchement sans incident est adressée dans le service le 6-1-1960 pour une ataxie cérébelleuse qui existe depuis les premiers pas de l'enfant. Son développement psychique s'est fait normalement. Vers 9 mois elle s'est tenue assise et a fait ses premiers pas à 15 mois. Dès cette époque la maman remarque que la marche de sa fille n'est pas celle des enfants du même âge. Elle la décrit comme zigzagante et trouve qu'elle tombe beaucoup

* Attaché de recherche à l'Institut National d'Hygiène.

trop. On invoque alors le jeune âge de l'enfant. Jusqu'à 6 ans, cette ataxie reste stationnaire, mais à 7 ans après des oreillons, l'état de l'enfant va s'aggraver. Apparaît alors un tremblement intentionnel aux membres supérieurs, tandis que le trouble de la marche s'accroît. Elle est alors examinée en avril 1958 par le Pr Christiaens qui constate l'existence d'un grand syndrome cérébelleux avec hypotonie, asynergie, trouble de l'équilibre, dysmétrie et tremblement intentionnel. La parole est scandée. Le psychisme est un peu infantile. Il note des mouvements pendulaires au niveau des deux yeux. Il n'y a ni vomissements ni céphalée. Les radiographies du crâne sont normales. Le F.O. est normal. Il existe alors quelques secousses nystagmiformes et un strabisme convergent de l'œil droit. Le photomoteur est normal. L'E.E.G. est normal. L'hypothèse d'une tumeur de la fosse postérieure est alors écartée. L'enfant est placée dans un centre de rééducation en Belgique pendant un an. En avril 1959, l'enfant commence à prendre une attitude voûtée et on remarque pour la première fois une scoliose dorso-lombaire. L'enfant est reprise par ses parents qui désirent la placer dans un autre centre à Cambrai qui nous l'adresse. Les parents sont en bonne santé et ne sont pas consanguins. La famille est indemne d'affection neurologique. Les deux autres enfants, une fille de 12 ans, un garçon de 6 ans, sont en excellente santé.

A l'examen le 6-1-1961, on est en présence d'une petite fille de 9 ans mesurant 134 centimètres et pesant 19 kilos. Sa marche est ébrieuse. Elle avance en écartant ses membres inférieurs qui sont lancés démesurément tandis que le tronc et la tête oscillent dans tous les sens. L'occlusion des yeux ne modifie pas le trouble de la marche. Il existe une asynergie du tronc et des membres inférieurs lorsque l'enfant passe de la position couchée à la position debout. Les épreuves du talon sur le genou et du doigt sur le nez mettent en évidence un tremblement intentionnel. La voix est lente, scandée et nasonnée. Il n'y a pas de signe de Romberg. La sensibilité superficielle, profonde et au diapason est normale. Les réflexes tendineux sont normaux et symétriques aux quatre membres ainsi que les réflexes naso-palpébral, massétérin et cutanés abdominaux. Le réflexe du voile est présent. Il n'y a pas de signe de Rossolimo. Le cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés.

Le faciès de l'enfant est très figé. L'étude du tonus montre qu'il existe à la mobilisation passive des différents segments un certain degré de rigidité plastique qui est particulièrement nette au niveau des deux épaules et du cou. Cette rigidité apparaît également lorsque l'enfant effectue certains gestes. Associée au tremblement cérébelleux elle rend très difficile l'écriture. En position debout il existe en outre une dystonie d'attitude responsable d'une surélévation anormale d'une des épaules, de l'attitude scoliotique et de la tendance à l'enroulement des bras. Par moments, il existe des secousses musculaires visibles au niveau du cou et des membres supérieurs. A l'épreuve du serment, apparaît au niveau des deux mains une attitude athétotoïde avec hyperextension de la première phalange et flexion de la deuxième phalange.

La motilité oculaire est si faible qu'au premier abord on a l'impression d'une ophtalmoplogie. Du reste l'enfant bouge anormalement la tête dès qu'elle veut regarder de côté ou élever le regard. Une étude détaillée de la motilité oculaire permet de constater qu'en plus d'un léger strabisme convergent, la motilité oculaire volontaire se fait avec une extrême difficulté. En effet au cours des mouvements de latéralité, les globes se déplacent avec une très grande lenteur et de façon saccadée, réalisant une véritable roue dentée oculaire. Il y a paralysie de la verticalité vers le haut. La motilité guidée par le doigt de l'examineur se fait un peu mieux. Par contre la motilité automatico-réflexe se fait normalement : en tournant alternativement de façon passive la tête de l'enfant de droite à gauche, on voit que les mouvements de latéralité se font normalement et sans saccades.

Sur les conjonctives au niveau des angles internes et externes des deux yeux il existe des télangiectasies, disposées horizontalement et s'arrêtant au bord de la cornée. Elles donnent à l'œil une rougeur assez intense. Elles sont apparues vers l'âge de 7 ans. Il en existe également sur la conque des oreilles. Le psychisme de l'enfant est normal ainsi que le reste de l'examen, et en particulier on ne relève aucun incident respiratoire. Il existe quelques cheveux blancs et en position debout les extrémités sont le siège d'une acrocyanose.

Radiographies du thorax et du crâne : normales. F.O. : normal. Formule sanguine : normale. Chromatographie des acides aminés urinaires : normale. Fer sérique : 78 γ . Cuivre plasmatique total : 165 μg p. 100 ml. Cuivre plasmatique labile : 10 μg p. 100 ml. Taux de céruleoplasmine : 45 μg p. 100 ml. Cuivre urinaire : 20 μg p. litre (9 μg par 24 heures) (Dr Jérôme). Electroencéphalogramme : rythme de 6 à 8 c/s symétrique ; quelques ondes aiguës postérieures. Examen O.R.L. (Dr Zhà) : tympan normaux ; fosses nasales normales, pas de télangiectasies sur le pituitaire. Examen labyrinthique : après irrigation avec 10 cm³ d'eau à 15° au bout de 15 s, les yeux restent bloqués du côté irrigué en dépit des efforts de l'enfant pour regarder dans la direction opposée. En même temps apparaît un nystagmus horizontal rotatoire très violent qui semble s'exagérer du fait des efforts que fait l'enfant pour regarder vers le côté non irrigué. Ce nystagmus persiste dans la position extrême du côté irrigué. Il bat vers le côté non irrigué. Nystagmus et phénomène de blocage durent environ

1 minute. Les mouvements automatiques ne sont pas supprimés (Dr Zhà). Bronchographie gauche (le 28-10-61, Dr Cremer) : tout l'arbre bronchique gauche est opacifié. Il est d'aspect sensiblement normal sauf au niveau de l'apico-dorsale de la lobaire supérieure où on voit une certaine rigidité des contours et des dilatations de son tronc.

Résumé. — Ataxie-Télangiectasie chez un enfant de 9 ans caractérisée par l'association d'un syndrome cérébelleux, de signes extra-pyramidaux, de secousses musculaires et de télangiectasies oculaires et auriculaires. Lenteur particulière des mouvements horizontaux des yeux avec phénomène de roue dentée oculaire. Parésie de la verticalité. Blocage des yeux dans le sens de la secousse lente à l'épreuve calorique. Bronchographie gauche : rigidité et dilatation localisée au tronc de l'apico-dorsale de la lobaire supérieure.

Obs. 2. — Marguerite Ir..., née le 1-7-1950 après une grossesse sans incident, entre le 28-5-1960 adressée par le Dr J. Orsini parce qu'elle présente une ataxie cérébelleuse associée à une dilatation des vaisseaux conjonctivaux et à des troubles broncho-pulmonaires. Son développement psychique s'est fait normalement. Elle marche vers l'âge de 2 ans mais on remarque qu'elle éprouve de grandes difficultés à se déplacer, l'enfant cherchant toujours des points d'appui autour d'elle. La marche est en effet ébrieuse dès cette date et elle va le rester. C'est entre 2 et 3 ans que les parents s'aperçoivent que l'enfant a toujours les yeux rouges. La parole devient scandée vers 4 ans. Surtout toute l'histoire de cette enfant est émaillée depuis la petite enfance par toute une série de rhinopharyngites, de bronchites, et de congestions pulmonaires à répétitions accompagnées de fièvre élevée et qui ont fait parler tour à tour d'otite, de coqueluche, d'asthme, de sinusite et de dilatation des bronches. Elle fera du reste un séjour à Font-Romeu à l'âge de 4 ans 1/2. Depuis 1 ans 1/2, les incidents broncho-pulmonaires sont devenus si graves qu'ils entraînent une fièvre autour de 39°-40° tous les matins. L'enfant tousse et crache le matin avec difficulté. Elle reçoit du reste un traitement par les antibiotiques tous les jours depuis plus d'un an grâce auxquels les grands accès thermiques du matin ont disparu.

La mère âgée de 45 ans est bien portante. Le père a 60 ans et est atteint de séquelles de tuberculose pulmonaire stabilisées depuis de très nombreuses années. Il n'y a jamais eu de consanguinité ni de tares neurologiques dans la famille. Les deux frères âgés respectivement de 10 et 5 ans sont en excellente santé.

A l'examen le 30-5-60, il s'agit d'un enfant intelligente de 10 ans dont l'état général est très précaire. Elle mesure 118 centimètres. Elle est très maigre pesant 16 kilos. Le thorax est déformé en entonnoir. Elle tousse très facilement. A l'auscultation des poumons, il existe des râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires. Le cœur, le foie, la rate et les ganglions sont normaux. Les doigts sont légèrement hippocratiques. Il existe au niveau de la conjonctive des deux yeux des télangiectasies disposées horizontalement et s'arrêtant juste à la cornée. Elles donnent une teinte rouge vif aux yeux surtout lorsque l'enfant a de la fièvre. Il existe de petites taches café au lait au niveau de la région mentonnière droite.

L'examen neurologique met en évidence un grand syndrome cérébelleux : marche ébrieuse, élargissement du polygone de sustentation, danse des tendons, hypotonie, asynergie au niveau du tronc et des membres inférieurs, dysmétrie, tremblement intentionnel, parole scandée. L'occlusion des yeux ne modifie pas le trouble de la marche. La sensibilité superficielle et profonde est normale. La force musculaire est normale. Les réflexes tendineux sont faibles aux membres inférieurs. Les bicipitaux, les tricipitaux et les stylo-radiaux sont normaux et symétriques. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés. La symptomatologie cérébelleuse ne résume pas tout le tableau. Il existe en plus un élément dystonique au niveau des membres supérieurs qui se manifeste au moment de la marche et dans des attitudes imposées (par exemple mains étendues). De plus la voix n'est pas purement cérébelleuse. Certes elle est scandée mais elle est également nasonnée. Enfin au niveau des deux pieds il existe un certain degré de rigidité plastique. Le faciès de l'enfant est très figé. Son sourire est doux mais entraîne à certains moments des mouvements parasites anormaux du visage. Le regard de l'enfant frappe par sa fixité. Il existe en effet une grande inertie oculaire. Les globes se déplacent horizontalement avec une très grande lenteur et son animés de temps en temps au cours de ce déplacement de petites secousses réalisant alors un déplacement très lent et par saccades. Il n'y a pas de nystagmus spontané. Parésie de la verticalité. Le photomoteur est normal. La motilité automatico-réflexe est normale. Les radiographies du crâne, l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme, l'électrocardiogramme et le F.O. sont normaux. *Examen O.R.L.* (Dr Zhà) : audition et tympans normaux.

Pas de nystagmus spontané. Epreuve calorique avec 20 cm³ d'eau à 15° au niveau de l'oreille droite : apparition d'un nystagmus horizontal très vif en position directe et même lorsque l'œil est dirigé vers le côté irrigué. Il bat vers la gauche. L'enfant ne parvient pas à diriger son regard vers la gauche et ne peut dépasser la ligne médiane. Ce nystagmus apparaît au bout de 6 à 7 secondes et dure 1 minute. Tant que le nystagmus est visible, les yeux sont bloqués du côté de la secousse lente, c'est-à-dire du côté irrigué. A gauche, on observe le même phénomène mais avec un blocage un peu moins net.

Radiographies du thorax : opacités hilifuges bilatérales peu denses et non homogènes.

Bronchographie droite (le 11-6-60, Dr Cremer) : aspect anormal de nombreuses bronches sans systématisation nette. Ainsi la bronche supérieure est dilatée en son point de départ. La bronche moyenne présente une image rigide de toutes ses branches qui sont également dilatées. L'inférieure a de petites dilatations ampullaires disséminées qui n'arrêtent pas le passage de la substance opaque dans les bronches plus fines.

Bronchographie gauche (10-12-60, Dr Cremer) : atteinte de tous les troncs des bronches segmentaires qui sont comme soufflées. Il n'y a pas de troubles de progression aux segments dorsaux mais un aspect amputé, « en bois mort » des bronches ventrales. Les radiographies du cavum montrent l'absence de végétations. La chromotographie des acides aminés urinaires est normale. Protides : 77 g. Examen des selles (Dr Goiffon) : normal. *Analyse immuno-électrophorétique du sérum* (Dr Burtin le 23-6-60) anomalies immunochimiques des γ -globulines très typiques (double ligne de précipitation) ; grande diminution de la β -2A globuline ; modification des α 2 globulines avec augmentation de certaines d'entre elles. Ces mêmes anomalies ont été retrouvées à un second examen le 28-12-60. Cette analyse chez la mère de l'enfant s'est avérée normale.

Concentration normale en iso-hémagglutinines naturelles par la mesure de N₄. (29-10-60, Dr Salmon) Séro-neutralisation des virus poliomyélitiques : type I, positif 1/20 ; type II, positif 1/20 ; type III, négatif. Dosage du cuivre plasmatique total : 186 μ g p. 100 ml. Dosage du cuivre plasmatique labile : 27 μ g p. 100 ml. Taux de céruloplasmine : 47 μ g p. 100 ml. Cuivre urinaire : 54 μ g p/l ; 13 μ g par 24 heures (20-6-1960, Dr Jérôme).

Résumé. — Ataxie-télangiectasie chez un enfant de 10 ans caractérisée par l'association d'un syndrome cérébelleux, de signes extrapyramidaux et de télangiectasies oculaires. Lenteur particulière des mouvements horizontaux des yeux. Blocage des yeux dans le sens de la secousse lente à l'épreuve calorique. Bronchographie bilatérale : dilatation des bronches. Anomalies immunochimiques des γ -globulines.

Obs. 3. — Jean-Luc Der..., né le 8-2-1950, est adressé dans le service par le Dr Koupernik pour une ataxie cérébelleuse accompagnée d'une injection conjonctivale bilatérale.

Antécédents. Vomissements abondants pendant la grossesse. Accouchement à terme, 4 kilos. Circulaire du cordon. Pas de traumatisme obstétrical. Père 47 ans, mère 48 ans, en bonne santé, ainsi que les trois sœurs de notre malade, âgées respectivement de 24 ans (mère de deux enfants normaux), 23 et 19 ans. Pas de tares neurologiques, ni de consanguinité dans la famille.

Le développement psychique s'est fait normalement. Il fait ses premiers pas vers 14 mois. C'est à l'âge de 2 ans qu'on remarque qu'il tombe trop facilement. Sa démarche est alors ataxique. Elle va motiver plusieurs consultations dans différents hôpitaux auprès de pédiatres, d'orthopédistes à cause d'un varus équin des pieds, et de neurologistes. Il est de plus sujet à des rhinopharyngites fréquentes. Le tableau neurologique s'enrichit progressivement à partir de l'âge de 6 ans. Sa parole devient scandée. Il est très gêné dans tous ses mouvements et a une très grande difficulté pour écrire. Des télangiectasies apparaissent au niveau des yeux vers 5, 6 ans.

A l'examen le 29-7-1960, il s'agit d'un enfant de 10 ans 1/2 de taille normale, mais amaigri (23 kilos) qui présente des télangiectasies intéressant les conjonctives, disposées horizontalement et s'arrêtant à la cornée, et donnant à l'œil une rougeur très évocatrice. Il en existe également à la racine du nez et sur le pavillon des oreilles. L'examen neurologique met en évidence un syndrome cérébelleux : démarche ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation, asynergie, hypermétrie, tremblement intentionnel, parole lente et scandée.

La force musculaire est normale. L'occlusion des yeux n'aggrave pas le trouble de la marche. La sensibilité superficielle et profonde est normale. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés. Les rotuliens sont normaux ; les achilléens sont abolis.

Le faciès de l'enfant est atone et figé. Il existe une sialorrhée assez prononcée. Les deux pieds

se présentent en attitude dystonique assez constante en varus équin. L'examen des yeux montre qu'il existe une paralysie de la verticalité du regard vers le haut, tandis que les mouvements de latéralité se font à peu près normalement. Cependant si on demande à l'enfant de suivre un objet que l'on déplace rapidement devant lui, on remarque qu'il a du mal à le faire. En effet les mouvements horizontaux volontaires des yeux n'ont plus chez lui la vitesse de ceux du sujet normal, alors qu'ils sont normaux dans les mouvements automatico-réflexes. Dans le regard latéral il existe un nystagmus. Le reste de l'examen est normal chez cet enfant intelligent. Nous insisterons cependant sur le fait qu'il a des rhinopharyngites et qu'il tousse assez fréquemment.

Examen O.R.L. (Dr Zhà). Audition, gorge, tympans normaux. Nystagmus spontané. Quelques secousses dans le regard latéral des deux côtés qui s'épuisent rapidement. A l'épreuve calorique avec 10 cm³ d'eau à 25°, on n'obtient pas de modification bien nette des signes spontanés, mais seulement un nystagmus un peu plus net. Avec 20 cm³ d'eau à 20° on a un violent nystagmus en position directe et les yeux sont dirigés du côté irrigué. L'enfant arrive à porter son regard vers le côté opposé, mais il a du mal à conserver cette position, l'œil se trouvant attiré vers le côté de la secousse lente.

Radiographies du cavum : absence de végétations.

Analyse immuno-électrophorétique du sérum le 12-7-60 (Dr Burtin) : diminution modérée des γ -globulines et de la β -2 A globuline.

Bronchographie droite (le 2-7-60, Dr Cremer) : les bronches sont rigides, d'aspect malade, à bords parallèles sans image de remplissage des petites bronches. Pas d'image de dilatations des segments opacifiés.

Résumé. — Ataxie-télangiectasie chez un enfant de 10 ans et 1/2 marquée par l'association de signes cérébelleux, de signes extra-pyramidaux et de télangiectasies oculaires et auriculaires.

Abolition des achilléens. Paralysie de la verticalité vers le haut. Diminution de la vitesse des mouvements horizontaux volontaires des yeux. Blocage incomplet des yeux dans le sens de la secousse lente à l'épreuve calorique. Bronchographie droite : bronches rigides, à bords parallèles. Anomalies immunochimiques des γ -globulines.

Obs. 4. — Annick Per..., née le 4-12-1951 entre dans le service le 5-9-60 pour une ataxie cérébelleuse associée à des télangiectasies oculaires.

Antécédents. Grossesse et accouchement sans incidents notables. Poids de naissance : 3 kilos. Parents âgés de 36 ans et en bonne santé. Pas de consanguinité ni tares neurologiques dans la famille. Pas d'autres enfants.

Le développement psychique s'est fait normalement. Elle tient assise vers 8 à 9 mois, mais il existe une instabilité anormale de la tête et du tronc. Elle fait ses premiers pas à 13 mois. Mais dès le début la marche est notée comme ébrieuse et lorsqu'elle est examinée pour la première fois à l'âge de 18 mois, on note l'existence d'un syndrome cérébelleux. Les télangiectasies oculaires sont présentes depuis très longtemps, mais les parents ne peuvent préciser si elles existaient déjà dans la toute petite enfance. Enfin elle est sujette à des rhumes très fréquents et depuis 2 ans elle est souvent traitée en hiver pour des infections pulmonaires récidivantes. A l'examen, il s'agit d'une enfant intelligente âgée de 9 ans mesurant 113 centimètres et pesant 20 kilos.

Il existe des télangiectasies au niveau des conjonctives. On les voit à condition de soulever légèrement les paupières. Elles sont disposées horizontalement et s'arrêtent à la cornée.

L'examen neurologique met en évidence un syndrome cérébelleux : grande ataxie statique et cinétique, asynergie, hypermétrie, tremblement intentionnel, parole scandée. La marche se fait avec une très grande difficulté, le tronc et la tête oscillant dans tous les sens.

L'occlusion des yeux ne modifie pas la marche. La sensibilité superficielle et profonde sont normales. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés. Pas de Rossolimo. Les réflexes tendineux sont normaux, sauf les achilléens qui sont abolis.

Le faciès est figé. La mimique est pauvre. Il existe une salivation assez importante. L'étude du tonus fait apparaître un certain degré d'hypertonie plastique au niveau des poignets et des muscles du cou lors des mouvements passifs de rotation de la tête. Enfin au niveau des mains il y a un certain degré de dyskinésie athétoïde. La motilité des yeux est très pauvre. En effet il existe une lenteur des mouvements conjugués des yeux intéressant principalement les mouvements horizontaux mais également à un degré moindre les mouvements d'élévation et d'abaissement du regard. La motilité automatico-réflexe est par contre normale. Le réflexe photomoteur existe mais incomplètement et lentement et la pupille ne tient pas la contraction.

Radiographies du crâne, électromyogramme, électrocardiogramme, formule sanguine : normaux.

Examen O.R.L. (Dr Zhâ) : audition et tympan normaux. A l'épreuve calorique avec 20 cm³ d'eau à 15° on obtient un blocage immédiat des yeux du côté de la secousse lente c'est-à-dire du côté irrigué et sans nystagmus au bout d'une minute. Puis les mouvements des yeux redeviennent possibles par saccades d'abord, et on observe à ce moment un nystagmus horizontal violent et extrêmement rapide. 80 secondes après, la motilité reprend les mêmes caractères qu'au début de l'épreuve. Ces constatations sont les mêmes à droite et à gauche.

Bronchographie droite (24-9-60 Dr Cremer) : bronches rigides et à bords parallèles. Analyse immuno-électrophonétique du sérum (Dr Burtin 27-9-60) : anomalies des γ globulines dont la ligne de précipitation a une forme cerviligne aberrante ; diminution de la β -2 A globuline ; taux normal de la β -2 M globuline ; diminution de certaines α 2 globuline. Ces examens se sont avérés normaux chez le père et la mère.

Résumé. — Ataxie télangiectasie chez une enfant de 9 ans marquée par l'association de signes cérébelleux, de signes extrapyramidaux et de télangiectasies oculaires. Abolition des achilléens. Lenteur de tous les mouvements conjugués des yeux. Blocage des yeux dans le sens de la secousse lente à l'épreuve calorique. Bronchographie droite : bronches rigides et à bords parallèles. Anomalies immunochimiques des γ -globulines.

Obs. 5. — Solange Mau..., née le 27-3-1951, dont les antécédents personnels sont inconnus, est hospitalisée dans le service le 13-2-1961 parce qu'elle présente une ataxie cérébelleuse qui semble avoir existé depuis ses premiers pas, associée à un retard mental et à une albuminurie. Elle est l'aînée d'une fratrie de trois enfants, les deux autres âgés de 6 et 4 ans étant en bonne santé. On sait peu de chose sur les parents si ce n'est que la mère est une débile mentale.

A l'examen le 13-2-61, on est en présence d'une enfant de 10 ans qui présente tous les signes de l'ataxie-télangiectasie. Il existe en effet chez elle un syndrome cérébelleux évident : la démarche est si ébrieuse que l'enfant n'arrive à se déplacer que si on l'aide ; à l'épreuve du doigt sur le nez et du talon sur le genou, tremblement intentionnel, dysmétrie et hypermétrie ; hypotonie surtout très prononcée à la racine des quatre membres ; la parole est lente et scandée. Au niveau des deux yeux il existe des télangiectasies, intéressant la conjonctive de l'œil, respectant la cornée et disposées horizontalement. On les voit bien à condition de soulever les paupières de l'enfant. Il n'en existe pas dans d'autres territoires.

Les réflexes tendineux sont normaux. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés. La sensibilité profonde et superficielle est normale.

On retrouve au niveau des deux yeux le trouble habituellement observé, dans cette maladie et qui porte sur la motilité volontaire. La latéralité et la verticalité du regard se font avec une très grande lenteur. Il existe un nystagmus discret horizontal surtout dans le regard latéral gauche. La motilité automatico-réflexe est normale. Les autres paires crâniennes sont normales.

L'enfant est en outre naine. Elle mesure 112 centimètres à 10 ans et pèse 18 kilos. Les radiographies du squelette sont normales. L'âge osseux est de 6 ans. La détérioration mentale est manifeste. Le niveau au Termann-Merrill est de 4 ans 6 mois pour un âge réel de 10 ans. Q.I. 41.

Le reste de l'examen est normal, à part une albuminurie constante entre 0,25 et 2 grammes à plusieurs examens. Elle fut remarquée quelques années auparavant à l'occasion d'un examen systématique avant une vaccination. Le fonctionnement rénal est actuellement à l'étude.

Radiographies du crâne, électrocardiogramme, électromyogramme et F.O. : normaux. Electro-encéphalogramme : rythme de base peu net labile de 6 à 8 c/s., de réactivité médiocre. Cholestérol : 1,58. Lipides : 4 g. Ph. : 7,38. Cl. : 100 mEq/l. Na : 132 mEq/l. K : 4,1 mEq/l. Calcémie : 90 mg. Phosphore : 37 mg. Protides : 73 g. Glycémie : 0,81. Iodémie : 7 gamma. Fixation thyroïdienne de l'I 131 : normale. Urée : 0,25. Urographie : normale.

Examen O.R.L. (Dr Zhâ) : à l'épreuve calorique à droite et à gauche avec 20 cm³ d'eau à 15° apparaît un violent nystagmus au bout de 10 secondes et qui dure plus de 2 minutes. Pendant toute la durée du nystagmus l'œil est fortement bloqué du côté de la secousse lente, c'est-à-dire du côté irrigué. De temps à autre l'enfant réussit un vague et rapide mouvement vers la gauche. Bronchographie bilatérale (le 25-2-61, Dr Cremer) : normale. Electrophorèse des protéines (Dr Burtin) : augmentation de l' α 2 macroglobuline et de la lipoprotéine lente.

Résumé. — Ataxie-télangiectasie chez un enfant de 10 ans caractérisée par l'association de signes cérébelleux et de télangiectasie oculaires. Lenteur de tous les mouvements conjugués des yeux. Blocage des yeux dans le sens de la secousse lente à l'épreuve calorique. Débilité mentale. Nanisme. Albuminurie. Bronchographie bilatérale : normale.

Obs. 6. — Christian Sou..., né le 4-6-1955, est adressé le 26-6-1957 pour un syndrome cérébelleux apparu dès les premiers pas de l'enfant. Il est indemne d'antécédents obstétricaux pathologiques. Les parents âgés de 34 et 28 ans sont en bonne santé. Pas de tares neurologiques ni de consanguinité. Le frère âgé de 7 ans est bien portant. Une petite fille est décédée à 3 mois.

Son développement psychique s'est fait normalement. Il marche vers 15 mois, mais il est obligé de se tenir aux meubles pendant de longs mois avant de pouvoir se lâcher. Du reste les parents remarquent que l'enfant est dans l'incapacité de se tenir debout immobile. Il oscille sans cesse. Il est alors examiné à l'âge de 2 ans à la consultation où l'on note l'existence d'une hypotonie intéressant le tronc et la nuque. Il a du mal à se tenir assis alors que la force musculaire est normale. En position debout, il est incapable de rester immobile. A la marche, il oscille et avance en écartant ses membres inférieurs. Les réflexes tendineux sont normaux ainsi que les cutanés plantaires. Il n'y a pas de tremblement intentionnel. Les paires craniennes et la sensibilité sont normales. Il n'est pas fait alors de diagnostic exact. L'enfant est revu le 8-6-1961. Depuis la dernière consultation, nous apprenons que cet enfant a de fréquentes rhinopharyngites avec toux. Il s'agit alors d'un petit garçon intelligent âgé de 6 ans, mesurant 106 centimètres et pesant 17 kilos. Il a au niveau des yeux des télangiectasies passées jusqu'ici inaperçues et qui pourtant existent depuis toujours d'après les parents. Elles intéressent la conjonctive bulbaire et sont très prononcées au niveau des angles internes et externes des yeux. Il faut soulever les paupières pour bien les voir. Elles sont disposées horizontalement et symétriquement et s'arrêtent au bord de la cornée. Il en existe également sur le pavillon des deux oreilles. Il y en a quelques-unes sur le visage. En position debout l'enfant oscille d'avant en arrière avec saillies anormales des tendons du jambier antérieur. Cette ataxie statique entraîne une ataxie du tronc. L'enfant a beaucoup de mal à rester en place immobile. Il est obligé de corriger sans cesse sa statique. Par moments, l'ensemble du corps est animé d'oscillations importantes et de grande amplitude. Aux membres supérieurs, il n'y a ni dysmétrie, ni hypermétrie, ni tremblement à l'épreuve du doigt sur le nez. A la marche, l'enfant avance lentement sans écarter ses membres inférieurs, ni ses bras. On remarque à ce moment que les membres supérieurs sont animés de mouvements anormaux assez bizarres qui évoquent un peu ceux que l'on observe dans la chorée. Ils n'ont cependant ni l'amplitude, ni la brusquerie du mouvement choréique typique. Pour s'asseoir et se relever l'enfant le fait normalement. Il n'y a pas d'asynergie. Les réflexes tendineux sont normaux, mais les rotuliens sont pendulaires. L'occlusion des yeux ne modifie pas le trouble de la marche. Il n'y a pas de Romberg, ni de Rossolimo, ni de troubles de la sensibilité superficielle et profonde. A l'épreuve du serment : attitude en hyperextension des doigts sur la main et apparition de mouvements de reptation au niveau des doigts et de la main. Du reste même en position couchée, les membres supérieurs et le tronc n'arrivent pas à rester immobile mais sont en proie à des mouvements anormaux lents et de faible amplitude. De temps en temps, l'enfant a de véritables secousses musculaires.

Le faciès est figé. L'aspect du visage est assez particulier : les fentes palpébrales sont dirigées obliquement en bas et en dehors. La parole n'est pas scandée. Il n'y a pas de nystagmus. Les mouvements conjugués des yeux sont normaux (latéralité-verticalité), mais ils ont certainement perdu de leur vitesse. En effet quand on déplace un objet assez rapidement devant le regard de l'enfant et qu'on lui demande de le suivre, il ne parvient pas à le faire normalement. Radiographies du crâne, F.O., électroencéphalogramme : normaux. Biomicroscopie des vaisseaux conjonctivaux (Dr Labram, le 15-6-61) énorme dilatation du réseau veineux. Les veines dilatées sont de trajet et de calibre irréguliers. Les artéioles et les capillaires sont d'aspect strictement normal.

Examen O.R.L. (Dr Zhâ) : audition et tympans normaux. L'épreuve calorique à droite et à gauche donne des réponses normales.

Bronchographie droite (le 17-6-61, Dr Cremer) : à cause d'une défection de l'appareillage, l'examen n'a pas été complet. L'arbre bronchique droit paraît normal, mais au cours du remplissage les bronches paraissent rigides et dilatées.

Analyse immuno-électrophorétique du sérum (Dr Burtin) : diminution des globulines dont la motilité est plus lente que normalement ; diminution importante de la β -2A globuline ; β -2M globuline normale ; augmentation importante de la β -1 A globuline ; augmentation de l' α 2 macroglobuline.

Résumé. — Ataxie-télangiectasie chez un enfant de 6 ans marquée par l'association de signes choréo-athétosiques, de secousses musculaires et de télangiectasies oculaires et auriculaires. Diminution de la vitesse des mouvements horizontaux volontaires des yeux. Anomalies immunochimiques des γ -globulines. Biomicroscopie des vaisseaux conjonctivaux : énorme dilatation du réseau veinulaire. Bronchographie droite : bronches peut-être rigides et dilatées.

Obs. 7. — Jean-Claude Sel..., né le 25-7-1951 est adressé à la consultation le 6-5-59 parce qu'il marche mal.

Antécédents : enfant unique. Grossesse normale. Accouchement à terme au forceps : 3.350 kg. Pas de traumatisme obstétrical. Les parents sont bien portants. Ni consanguinité, ni tares neurologiques dans la famille.

L'enfant s'est développé à peu près normalement au point de vue psychique. Il a tenu sa tête assez tard, mais il a marché vers 16 mois. Dès le début sa marche fut instable accompagnée de chutes fréquentes. L'examen du 6-5-59 à l'âge de 7 ans montre que la marche de l'enfant est désordonnée. En position debout le tronc oscille d'avant en arrière, et les tendons du jambier antérieur saillent anormalement. Il existe une dysmétrie à l'épreuve du doigt sur le nez. Le tonus est normal, sauf au niveau des deux pieds qui sont légèrement en équin. Les achilléens et les rotuliens sont vifs. Il n'y a pas de signe de Babinski. L'épreuve du retournement de la main est mal effectuée. Il existe également quelques mouvements athétosiques. Il n'est pas porté alors de diagnostic exact. L'enfant est revu le 13-6-1961. Il a 10 ans, son intelligence est normale, il mesure 120 centimètres et pèse 17 kilos. On remarque tout de suite qu'il existe des télangiectasies au niveau des deux yeux. Elles étaient passées inaperçues jusqu'ici, alors qu'elles existaient depuis toujours d'après le témoignage des parents. On les voit très bien en soulevant les paupières. Elles siègent sur les conjonctives, respectant la cornée et sont disposées horizontalement. Il en existe aussi sur les paupières inférieures et supérieures et au niveau de l'angle interne des yeux. Elles sont particulièrement bien visibles sur le pavillon des oreilles. Il n'y en a pas sur le nez, ni sur les joues, ni sur les avant-bras.

L'examen neurologique met en évidence un grand syndrome cérébelleux : démarche ébrieuse en écartant les membres inférieurs, hypotonie, asynergie, dysmétrie et hypermétrie aux quatre membres, tremblement intentionnel, adiadococinésie, signe de Stewart-Holmes.

L'occlusion des yeux ne modifie pas le trouble de la marche. Les rotuliens sont normaux. Les achilléens sont abolis. Les réflexes tendineux aux membres supérieurs sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski. La sensibilité superficielle et profonde est normale. Lorsque l'enfant repose étendu dans son lit on note que les pieds se placent volontiers dans une attitude en varus équin. Il existe en effet à ce niveau à la mobilisation passive des segments un certain degré de rigidité plastique en particulier sur les deux triceps. Du reste, à la flexion passive de l'avant bras sur le bras, on a une ébauche de roue dentée. A l'épreuve du serment on fait apparaître quelques mouvements athétosiques au niveau de la main et des doigts. En position debout, l'enfant se tient penché en avant. Il est obligé pour se maintenir debout de corriger sans cesse son attitude ce qui entraîne une danse des tendons du jambier antérieur. Mais ce qui est le plus frappant au cours de cette épreuve, ce sont les attitudes prises par le tronc qui est, soit penché en avant, soit incliné sur le côté, soit même dans une attitude de torsion sur lui-même. Il existe donc chez cet enfant un élément important de dystonie d'attitude.

Enfin des secousses musculaires achèvent de compléter le tableau. Elle intéressent les membres inférieurs et les membres supérieurs. Elles surviennent sans rythme particulier et entraînent tantôt un déplacement localisé aux pieds, tantôt intéressant l'ensemble des membres et même le cou. Ces secousses ont une amplitude modérée et apparaissent avec une certaine brusquerie.

La parole est très lente et scandée mais également nasonnée.

L'étude des mouvements conjugués des yeux montre que l'abaissement du regard se fait normalement. Par contre l'élévation des globes oculaires se fait avec lenteur et par saccades. Les mouvements de latéralité se font également avec beaucoup de lenteur et par saccades. Ce trouble de la motilité volontaire s'accroît très nettement si on demande à l'enfant de suivre un objet que l'on déplace rapidement dans son champ visuel. La convergence se fait mieux à gauche qu'à droite. La motilité automatico-réflexe est normale. Une tache café au lait sur le thorax et la face interne de la cuisse droite.

Examen O.R.L. (Dr Zhâ) : audition et tympans normaux. A l'épreuve calorique bilatérale avec 20 cm³ d'eau à 12°, violent nystagmus horizontal pendant 2 minutes, mais sans phénomène de blocage du côté de la secousse lente.

Électroencéphalogramme (15-9-61) : rythme de 8 à 9 c/s symétrique, de réactivité médiocre. Assez nombreuses bouffées paroxystiques d'ondes θ aiguës généralisées, mêlées à quelques pointes isolées, sporadiques. Hyperpnée : amplifie un peu le tracé. S.L.I. : pas de réaction. Étude immuno-électrophorétique du sérum (Dr F. Danon, le 2-10-61) : sensiblement normale.

Bronchographie droite (le 16-9-61, Dr Cremer) : pas d'image de dilatation, mais aspect rigide des bronches segmentaires dorsales de la lobaire inférieure et du segment initial de la moyenne. La lobaire supérieure paraît assez grêle. Nous signalerons à ce propos que cet enfant est indemne d'antécédents respiratoires.

Résumé. — Ataxie-télangiectasie chez un enfant de 10 ans marquée par l'association d'un syndrome cérébelleux, de signes extrapyramidaux, de secousses musculaires et de télangiectasies oculaires et cutanées. Lenteur particulière des mouvements conjugués des yeux (latéralité et verticalité) avec déplacement par saccades. Abolition des achilléens. Bronchographie droite : aspect rigide de certaines bronches. Immunoélectrophorèse du sérum normale.

Commentaires

Ces sept observations confirment les belles descriptions de M. Louis-Bar, de E. Boder et Sedgwick et de Wells et de Shy et nous fournissent l'occasion de rappeler les principaux caractères de cette maladie et d'en préciser la séméiologie.

Elle est marquée par l'apparition de signes cérébelleux, de signes extrapyramidaux, de télangiectasies oculaires et cutanées, de troubles particuliers portant sur la motilité volontaire des yeux auxquels s'associent des infections pulmonaires récidivantes.

Syndrome cérébelleux. — Il est constant et comme il apparaît le premier Boder et Sedgwick ont proposé entre autres le terme « d'ataxie » dans la dénomination de cette affection, voulant à juste titre mettre l'accent sur le signe neurologique le plus évident.

Il s'agit en effet d'une ataxie cérébelleuse. Elle est presque toujours remarquée par les parents au début de la marche qui se situe habituellement à un âge normal comme dans nos sept cas, c'est-à-dire entre 13 et 16 mois. C'est souvent un signe si précoce qu'on peut être amené à l'observer avant l'âge de la marche ? C'est alors une ataxie du tronc et de la tête qui se voit lorsque l'enfant commence à s'asseoir et tient assis dans son lit (Boder) (obs. 4). La station assise est pourtant obtenue à un âge normal. L'enfant acquiert la marche seul et s'adapte assez bien et assez vite à cette démarche ébrieuse. Il faut attendre plusieurs années avant qu'elle ne le gêne beaucoup. Cela coïncide généralement avec l'âge scolaire. Aussi les sept enfants qu'il nous a été donné de voir avaient entre 6 et 10 ans.

La séméiologie cérébelleuse est alors très complète. La marche est toujours très instable et ébrieuse, l'enfant avançant lentement en écartant démesurément ses membres inférieurs. Elle est parfois si troublée qu'il ne parvient plus à se déplacer sans l'aide d'une tierce personne (obs. 5). On retrouve très facilement chez tous ces enfants, dysmétrie, hypermétrie, tremblement intentionnel, asynergie (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 7). Leur parole est très lente et scandée comme chez six d'entre eux (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 7). Cette modification de la voix peut apparaître très tôt comme chez l'un d'eux à 3 ans (obs. 2) ou plus tard vers 6 ans (obs. 3). Ce caractère scandé de la voix signalé comme constant par Boder et Sedgwick ne manqua que dans une seule de nos observations (obs. 6). Mais chez cet enfant la symptomatologie neurologique prédominante était celle d'une choréoathétose.

Toute une série de signes négatifs d'importance achève de caractériser ce trouble de la marche. La force musculaire est normale. L'occlusion des yeux n'aggrave pas la démarche de l'enfant. Il n'y a pas de signe de Romberg. La sensibilité superficielle et profonde est normale ainsi que la sensibilité au diapason. Il n'y a pas de signe de Babinski, ni de signe de Rossolimo.

Par contre il est intéressant de noter que les réflexes tendineux de ces enfants s'ils peuvent être normaux, sont bien souvent signalés diminués ou abolis (Sedgwick et Boder). Dans notre expérience nous n'avons trouvé qu'une abolition isolée des achilléens chez trois d'entre eux (obs. 3, 4, 7). L'électromyogramme chez ces trois enfants était normal. Les achilléens et les rotuliens étaient diminués dans un cas (obs. 2) et normaux chez tous les autres.

Signes extrapyramidaux. — A cette sémiologie cérébelleuse évidente s'associent très souvent des signes de la série extrapyramidale qui se mélangent aux précédents pour donner à tous ces enfants une allure générale très particulière. Ils avaient déjà été notés dans l'observation princeps de M. Louis-Bar. Boder et Sedgwick y insistent dans leur description et surtout Wells et Shy.

Le facies de ces enfants est très figé et peu mobile ce qui leur donne un air de famille. Boder insiste sur ce signe qu'il a observé dans tous ses cas. Il manqua une seule fois dans nos observations (obs. 7). Leur sourire est stéréotypé, mais il est cependant doux et se propage toujours avec une certaine lenteur. Il existe souvent une salivation importante qu'exagèrent les émotions (obs. 2, 3, 4). C'est sûrement cette note extrapyramidale qui enlève parfois de sa pureté à la voix scandée de ces enfants en lui ajoutant un certain degré de nasonnement (obs. 1, 2, 7). Du reste l'étude du tonus est particulièrement intéressante. Certes on retrouve chez la plupart une hypotonie cérébelleuse mais bien souvent à la mobilisation passive des segments il existe un certain degré d'hypertonie plastique. Nous l'avons notée chez cinq de nos enfants (obs. 1, 2, 3, 4, 7). Elle est surtout nette au début des mouvements de mobilisation passive des segments et nous l'avons observé spécialement au niveau des mains, des pieds et du cou. L'émotion ainsi que l'examen augmentent cette rigidité plastique. Elle est certainement responsable de certaines attitudes imposées aux pieds, aux mains et même au tronc (obs. 1, 3, 4, 7). Dans certains cas, il existe une véritable dystonie d'attitude entraînant, chez un de nos malades, une attitude scoliotique importante avec surélévation de l'épaule et tendance à l'enroulement des bras (obs. 1). Chez une autre cette note dystonique apparaissait à la marche ou quand on lui imposait certaines attitudes au cours de l'examen (obs. 2). Chez un troisième, la dystonie était très prononcée lorsque l'enfant se tenait debout : le tronc se penchait en avant ou s'inclinait sur le côté ou subissait une ébauche de torsion sur lui-même (obs. 7).

On peut observer chez ces enfants des mouvements anormaux (Louis-Bar, Boder et Sedgwick, Wells et Shy). C'est ainsi que des mouvements choréo-athétosiques sont signalés par Boder dans 75 p. 100 des cas. Nous avons vu des mouvements athétosiques dans quatre de nos cas apparaissant uniquement lors des attitudes imposées (à l'épreuve du segment) (obs. 1, 4, 6, 7). Chez un de nos enfants le tableau était celui d'un choréo-athétose justifiant en somme le titre de la publication de Wells et Shy (obs. 6). En effet des mouvements anormaux venaient parasiter sa marche. Ils évoquaient un peu ceux que l'on observe dans la chorée mais n'avaient pas cependant leur amplitude et leur brusquerie. Du reste ils n'empêchaient pas l'enfant de porter

normalement l'index sur le bout du nez, ni de s'asseoir, ni de se relever normalement. Le maintien des attitudes imposées faisait apparaître chez lui des mouvements athétosiques au niveau de la main et des doigts. Couché dans son lit, il ne parvenait pas à rester immobile. Ses membres supérieurs et son tronc étaient le siège de mouvements anormaux lents et de faible amplitude, sur lesquels se surimposaient des secousses musculaires comparables à celles signalées par M. Louis-Bar et par Boder. Nous avons noté le même phénomène chez deux autres enfants (obs. 1, 7). Ces secousses surviennent sans rythme particulier, entraînent des déplacements segmentaires, ou intéressent l'ensemble des membres, du tronc et même du cou. Elles surviennent brusquement, sont d'amplitude variable et n'ont pas de traduction électro-encéphalographique (obs. 1, 6, 7).

Les télangiectasies oculaires et cutanées

LES TÉLANGIECTASIES OCULAIRES représentent, avec l'ataxie cérébelleuse, le deuxième signe constant de cette maladie, et permettent de faire un diagnostic instantané dès qu'on les remarque chez un enfant qui marche mal. Aussi Boder et Sedgwick, en la dénommant « ataxie-télangiectasie », ont voulu mettre l'accent à juste titre sur les deux signes majeurs de cette affection.

En effet les télangiectasies oculaires ne manquent jamais mais apparaissent en général après le trouble de la marche (Boder, nos 7 cas). Elles sont habituellement marquées entre 4 et 6 ans, parfois dès la deuxième année (Boder, nos cas 2, 3). Mais elles peuvent apparaître un peu plus tard (obs. 1) ou même être signalées beaucoup plus précocement (obs. 6), ou peut-être même depuis les premiers mois de la vie (obs. 7). Parfois les parents sont incapables de préciser la date exacte de leur apparition (obs. 4, 5).

Elles sont toujours symétriques, intéressent les conjonctives bulbaires, s'arrêtent constamment au bord du limbe scléro-cornéen, et respectent habituellement les secteurs médians des globes oculaires entre 11 et 3 heures en haut, 7 et 5 heures en bas. Elles occupent en effet les régions équatoriales des yeux. Pour bien les voir, on est obligé de soulever les paupières inférieures et supérieures, afin de bien dégager la région de l'angle externe de l'œil. A cet endroit elles sont généralement assez denses. Il s'agit de fines télangiectasies vermiculées, disposées en réseau assez serré et uniforme. Elles sont d'un rouge brillant, disposées horizontalement et de façon symétrique. Au soleil et surtout lorsque l'enfant a de la fièvre l'œil devient très rouge. Elles s'étendent progressivement et peuvent donner à l'œil une teinte si rouge que l'on peut être amené à parler à tort de conjonctivite. Un examen biomicroscopique des vaisseaux conjonctivaux, faits par le Dr Labram, a montré qu'il s'agissait d'une énorme dilatation du réseau veinulaire et que les veines dilatées avaient un trajet et un calibre irréguliers. Les artérioles et les capillaires étaient normaux (obs. 6).

LES TÉLANGIECTASIES CUTANÉES apparaissent toujours après celles des yeux. Elles ne sont pas constantes et manquaient chez quatre de nos enfants (obs. 1, 2, 4, 5). Elles s'étendent progressivement sur les paupières (obs. 7), la racine du nez (obs. 3, 7), les régions sous-palpébrales réalisant des images en ailes de papillon (Boder). Il y en a assez souvent sur les oreilles (obs. 3, 6, 7) et plus particulièrement sur certaines parties du pavillon de l'oreille : la gouttière de l'hélix, l'anthélix, la conque, la fossette naviculaire. On peut en voir sur la voûte palatine, le voile, le cou, les avant-bras, les

jambes, le dos des mains et des pieds (Louis-Bar). Elles se vident à la vitropression et sont toujours disposées symétriquement.

LES TROUBLES DE LA MOTILITÉ VOLONTAIRE DES YEUX ont été entrevus par *Mme* Louis-Bar qui signale chez son petit malade des « troubles des mouvements associés par insuffisance de l'excursion en dehors ». Wells et Shy décrivent dans leurs cas une paralysie des mouvements conjugués verticaux et une « limitation occasionnelle » des mouvements latéraux. Mais ce sont Boder et Sedgwick qui les ont le mieux étudiés. Ils ont montré en effet que le trouble fondamental porte uniquement sur la motilité volontaire, ce qui donne du reste à tous ces enfants un regard si spécial, que l'association à des télangiectasies évoque immédiatement le diagnostic. Il suffit d'avoir vu l'un d'eux pour les reconnaître tous. Le regard frappe par sa fixité. L'impression première est celle d'une ophtalmoplégie. C'est en fait inexact comme l'ont bien montré Boder et Sedgwick. En réalité les globes se déplacent avec une extrême lenteur et leur excursion complète n'est finalement obtenu qu'au bout d'un temps très long. Ce phénomène se voit surtout dans les mouvements de latéralité mais également au cours de mouvements d'abaissement et d'élévation du regard (Sedgwick et Boder — Smith et Cogan). C'est le signe le plus fréquent. Nous l'avons observé principalement dans cinq cas dans les mouvements horizontaux (obs. 1, 2, 4, 5, 7). Il était associé chez trois d'entre eux à des mouvements lents de verticalité vers le haut (obs. 4, 5, 7) et chez deux d'entre eux à une lenteur dans les mouvements d'abaissement du regard (obs. 1, 4). Chez les deux enfants où le phénomène était absent (obs. 3, 6) il y avait une paralysie (obs. 1) et une parésie (obs. 2) de la verticalité vers le haut.

Il peut arriver que non seulement le déplacement des yeux se fasse avec lenteur mais également par saccades, avec mouvements de rappel comme s'il y avait une roue dentée oculaire. Ces déplacements lents par saccades concernaient dans deux cas les mouvements horizontaux (obs. 1, 2) et dans un cas (obs. 7) les mouvements de verticalité vers le haut.

D'une façon générale, la motilité oculaire guidée par la doigt de l'examineur se fait plus aisément. Cependant si on accélère le mouvement ce phénomène de lenteur devient beaucoup plus net. Nous avons du reste remarqué, chez les deux enfants où le phénomène de lenteur manquait tant que l'objet était déplacé lentement et horizontalement, qu'une accélération de ce mouvement les mettait immédiatement dans l'impossibilité de suivre normalement l'objet (obs. 3, 6). Nous pensons que cette simple diminution de la vitesse des mouvements conjugués des yeux, pour laquelle nous proposerions volontiers le terme de perte de la « vélocité » des mouvements oculaires, représente probablement le premier stade de ce trouble de la motilité volontaire des yeux au cours de cette affection. Du reste l'un de ces enfants avait déjà perdu la verticalité du regard (obs. 3). Par contre chez tous, les mouvements automatico-réflexes des yeux étaient normaux et s'effectuaient avec une vitesse normale et sans saccade.

On peut observer également chez ces enfants un nystagmus de fixation (Boder, nos cas 3, 5). La convergence se fait souvent incomplètement. Chez tous le réflexe photo-moteur était normal, sauf chez un seul où il était lent, tandis que la pupille tenait mal la contraction (obs. 4).

L'épreuve calorique, qui s'est avérée normale chez deux enfants (obs. 6, 7), a mis en évidence chez les autres un phénomène de blocage des yeux dans le sens de la secousse lente (obs. 1, 2, 3, 4, 5).

Nous pensons que ces anomalies des mouvements conjugués des yeux, observés au cours de l'ataxie-télangiectasie, et pour lesquels ni Boder et Sedgwick, ni Smith et Cogan ne fournissent d'explication, sont voisines de celles qui ont été décrites par MM. R. Garcin et H. X. Man dans les dégénération cérébelleuses et spino-cérébelleuses, et pour lesquelles ils ont proposé le terme de « viscosité » oculaire. Ces auteurs se demandent si ce phénomène pourrait n'être qu'une forme fruste ou de début d'une paralysie complète des mouvements conjugués des yeux. La lenteur du regard dans toutes les directions ayant évolué en deux ans vers une paralysie complète de l'élévation et une limitation des autres mouvements dans un cas de Gentili et Zambonelli, semble plaider pour cette hypothèse (R. Garcin et H. X. Man). Faut-il invoquer une hypothèse semblable pour les phénomènes de lenteur observés dans l'ataxie-télangiectasie ? Aucun document ne permet de répondre aujourd'hui par l'affirmative à cette question. Nous rappellerons seulement que chez deux de nos enfants, où le phénomène de lenteur était très prononcé dans les mouvements de latéralité, il y avait déjà chez l'un une paralysie et chez l'autre une parésie de la verticalité vers le haut (obs. 1, 2).

Les infections pulmonaires récidivantes

Elles n'ont pas été mentionnées dans l'observation princeps de M^{me} Louis-Bar, mais Boder et Sedgwick ont été les premiers à signaler cette association si particulière. Ils ont montré que dans leur série de huit cas tous étaient sujets à des infections fréquentes des voies respiratoires. Il s'agissait ou de sinusite chronique, ou d'otites ou de bronchite chronique ou de pneumopathie récidivante, et même de dilatation des bronches. Ils ont pu démontrer que dans trois cas il y avait des dilatations des bronches et qu'à l'autopsie de l'un d'eux elles avaient tous les caractères macroscopiques et microscopiques habituels (cas 1 de Boder). Du reste cette enfant est décédée à l'âge de 10 1/2 à la suite d'une pneumopathie grave, alors qu'elle était depuis des années sujette à toute une série d'infections pulmonaires à répétition. Centerwall à l'autopsie d'un de ses cas retrouve des dilatations des bronches. Dans quatre cas de Biemond une bronchographie devait authentifier une dilatation des bronches ultérieurement vérifiée anatomiquement dans 2 cas.

Parmi nos sept malades, trois enfants seulement sont jusqu'ici indemnes d'incidents respiratoires (obs. 1, 5, 7). Les quatre autres ont assez souvent des infections respiratoires (obs. 2, 3, 4, 6). Une enfant est déjà très gravement atteinte depuis plusieurs années (obs. 2) ; aussi depuis plus d'un an elle reçoit un traitement permanent par les antibiotiques et dès qu'on les arrête la fièvre monte à 39-40°, elle se met à tousser et à cracher et s'encombre tandis qu'apparaissent des foyers pulmonaires.

Chez tous ces enfants nous avons pu faire, grâce à l'aide du Dr Cremer, des bronchographies qui n'ont été jusqu'ici bilatérales que dans deux cas (obs. 2, 5). Chez un seul la bronchographie bilatérale s'est avérée normale (obs. 5). Il s'agit d'un cas indemne jusqu'ici d'antécédents pulmonaires. Chez la plus atteinte il y a une dilatation des bronches bilatérale (obs. 2). A gauche il existe une atteinte de tous les troncs des bronches segmentaires qui sont comme soufflées avec un aspect amputé et en bois mort des bronches ventrales. A droite il y a un aspect anormal de nombreuses bronches sans systématisation nette. C'est ainsi que la bronche supérieure est dilatée en son point de départ. La moyenne présente une image rigide de toutes ses branches, qui sont également dilatées. L'inférieure est le siège de petites dilatations ampullaires

disséminées. Chez un autre enfant, qui est indemne de tout incident respiratoire pour le moment, la bronchographie a mis en évidence une dilatation localisée uniquement à l'apico-dorsale de la lobaire supérieure (obs. 1). Enfin chez les quatre autres les bronches ont un aspect rigide de bronches malades, qui intéresse à des degrés divers les différents territoires.

Nous signalerons enfin que chez deux de nos enfants les radiographies systématiques du cavum nous ont montré l'absence de végétations (obs. 2, 3).

Tels sont les signes fondamentaux de cette maladie. Le *psychisme* est normal dans la très grande majorité des cas, et habituellement ces enfants sont gais et de caractère aimable, chez un seul nous relevons une débilité mentale (obs. 5).

La maladie est souvent *familiale* (Boder: 60 p. 100 des cas publiés). Elle s'observe aussi bien chez les garçons que chez les filles. Il s'agit très probablement d'une maladie dont l'hérédité est récessive. Nous signalerons que dans notre série personnelle tous nos cas étaient isolés.

Dans plus de la moitié des cas on signale un *retard staturo-pondéral*. Nous l'avons retrouvé dans trois cas (obs. 2, 4, 7). Parfois il peut s'agir d'un nanisme (Boder, notre cas 5).

On peut voir des *modifications des phanères*. C'est ainsi qu'on signale de temps en temps quelques taches café au lait mais qui restent toujours très discrètes (obs. 2, 7). Boder signale une kératose folliculaire au niveau des bras et des jambes dans un cas. Il peut y avoir déjà chez ces jeunes enfants quelques cheveux gris et même blancs (Boder, notre cas 1).

Quant aux examens complémentaires ils ne fournissent aucun renseignement particulier. C'est ainsi que les radiographies du crâne et du squelette, le fond d'œil, l'électrocardiogramme sont normaux. L'électroencéphalogramme est habituellement normal, mises à part quelques anomalies peu caractéristiques. Nous n'avons pas procédé à l'encéphalographie gazeuse chez nos malades. Trois fois sur quatre elle montra à Sedgwick et Boder des signes en faveur d'une atrophie cérébelleuse.

Toutes les *recherches biochimiques* sont restées le plus souvent négatives (électrophorèse, chromatographie des acides aminés urinaires, dosage du cuivre et du fer). Les faits positifs sont rares et non homogènes, Pelc et Vis signalent une alcaptonurie congénitale chez un de leurs enfants et une amino-acidurie excessive chez les deux autres, portant sur la proline et l'hydroxiprolino.

L'analyse immuno-électrophorétique du sérum, faite par le Dr Burtin, chez six de nos enfants, s'est avérée normale deux fois (obs. 5, 7) tandis que dans quatre cas il y avait des anomalies des gamma-globulines, une double ligne de précipitation chez l'un (obs. 2), une ligne curviligne aberrante chez l'autre (obs. 4) et chez tous une diminution de la bêta 2 A globuline (obs. 2, 3, 4, 6).

Signalons enfin dans un de nos cas, une albuminurie permanente entre 0,25 et 2 grammes (obs. 5). Des recherches biochimiques concernant l'ataxie-télangiectasie n'ont certes pas encore abouti à des constatations cohérentes. Il est souhaitable que tout nouveau cas soit étudié systématiquement dans ce sens, le plus complètement possible.

L'évolution de cette affection est encore connue de façon imparfaite, les signes neurologiques se modifient généralement très lentement et semblent évoluer dans certains cas par poussées. Le pronostic est en réalité fonction de l'atteinte respiratoire. C'est ainsi que sont morts quatre des enfants de la série de Boder à 9, 10, 12 et 25 ans. Tous nos enfants sont actuellement en vie et sont âgés de 7 à 12 ans. Leur tableau

neurologique est stationnaire pour le moment. Le plus menacé de notre série est celui qui a une atteinte respiratoire sévère (obs. 2).

L'anatomie-pathologique est encore mal connue. Il n'existe que quatre autopsies publiées celles de Boder, de Centerwall et de Biemond (deux cas). Les lésions décrites siègent au niveau du cervelet et consistent en une raréfaction diffuse des cellules de Purkinje, avec atrophie de la couche des grains. Il n'y a pas de lésion notable de la substance blanche ni du noyau dentelé. Le reste du système nerveux et en particulier les cordons postérieurs de la moelle sont normaux. Quant aux dilatations veineuses signalées dans deux cas, elles sont vraiment trop discrètes (Sedgwick et Boder, Centerwall). Et dans les deux cas de Biemond il n'y avait aucune lésion vasculaire.

Ces faits méritent certainement un complément d'information par une étude complète des cas nouveaux. Les lésions décrites sont en effet peu spécifiques et en outre elles expliquent mal l'ensemble de la symptomatologie, en particulier les signes extra-pyramidaux et oculaires.

Les lésions bronchiques qui sont celles habituellement rencontrées au cours des dilatations des bronches communes, n'ont pas reçu jusqu'ici d'explication.

Il n'en reste pas moins que l'homogénéité clinique de cette affection lui vaut de mériter déjà une place à part dans le cadre des maladies familiales et dégénératives de l'enfant, et le grand mérite en revient à M. Louis-Bar et à E. Boder et Sedgwick.

Résumé

Les auteurs rapportent sept observations d'une nouvelle entité morbide décrite chez l'enfant sous le nom « d'ataxie-télangiectasie » et dont les premières descriptions sont dues à M. Louis-Bar (1941) et surtout à Boder et Sedgwick (1957).

Il s'agit d'une maladie familiale particulière, se révélant à l'âge de la marche, caractérisée par une incoordination cérébelleuse, associée et à des télangiectasies oculaires et cutanées ; elle est accompagnée de signes extra-pyramidaux, d'une lenteur particulière des mouvements conjugués des yeux et d'infections pulmonaires récidivantes en rapport fréquemment avec des dilatations des bronches. Les lésions anatomiques de cette entité bien définie actuellement au point de vue clinique sont encore mal connues et méritent d'être précisées.

(Travail du service du Pr Agr. St.-THIEFFRY, Hôpital des Enfants-Malades, Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREW (B. F.), KOPACK (F. M.) et BRUTON (O. C.). A syndrome of ataxia oculocutaneous telangiectasia and sinopulmonary infections. *U. S. Armed forces Med. J.*, 1960, II, 5, 587-592.
- ARTHUIS (M.). L'ataxie-télangiectasie. *Journée de Pédiatrie sous la direction du Pr Debré*, 18-19 mars 1961, I vol., 293 pages. Voir p. 45-50. Imp. E. Lanord, Paris.
- BEVERIDGE (J.). Ataxia-telangiectasia. *Med. J. Aust.*, 1960, 47, 1, 613-616.
- BIEMOND (A.) et Van BOLHUIS (J. H.). Atrophia cerebelli met oculo-cutane telangiectasieën en bronchiectasieën als familiaal syndroom. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1959, 103, 11, 45, 2253-2258.
- BODER (E.) et SEDGWICK (R. P.). Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics*, 1958, 21, 4, 526-554.

- CENTERWALL (W. R.) et MILLER (M.). Ataxia, telangiectasia, and Sinopulmonary infections. *Am. J. Dis. Child.*, 1958, 95, n° 4, 385-396.
- DURHAM (R. H.). *Encyclopedia of Medical Syndromes*, New-York Paul B. Hoeber. Inc., 1960, p. 44.
- GARCIN (R.) et MAN (H. X.). Sur la lenteur particulière des mouvements conjugués des yeux observée fréquemment dans les dégénération cérébelleuses et spino-cérébelleuses : la « viscosité » des mouvements volontaires. *Rev. Neurol.*, 1958, 98, n° 6, 672-673.
- HOOG, VAN DER (C. E.). Ataxia-telangiectatica. *Maandschrift voor Kindergeneeskunde*, 1959, 27, 1, 26-33.
- LOUIS-BAR (D.). Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanés et conjonctivales symétriques à disposition nævoïde et des troubles cérébelleux. *Confinia Neurologica*, 1941, IV, fasc. 1-2, 32-42.
- LUMHROSO (B.). *Contribution à l'étude des troubles des mouvements conjugués des yeux dans les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses*. Thèse de Médecine, Paris, 1958, 104 p.
- PELC (S.) et VIS (H.). Ataxie familiale avec télangiectasies oculaires (Syndrome de D. Louis-Bar). *Acta Neurol. et Psych. Belgica*, 1960, 60, 10, 905-922.
- REYE (C.). Ataxia talangiectasia : report of a case. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 2, 238-241.
- SEDGWICK (R. P.) et BODER (E.). Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia. *Neurology*, 1960, 10, 7, 705-715.
- SMITH (J. L.) et COGAN (D. G.). Ataxia-telangiectasia. *Arch. Ophth.*, 1959, 62, 9, 364-369.
- WELLS (C. E.) et SHY (G. M.). Progressive familial choreo-athetosis with cutaneous telangiectasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1957, 20, 2, 98-104.

La pyridoxino-dépendance, maladie métabolique s'exprimant par des crises convulsives pyridoxino-sensibles

(Première observation familiale)

par

Julien MARIE, A. HENNEQUET, G. LYON *, P. DEBRIS **
et J.-C. LE BALLE

(Paris) (1)

La vitamine B6 ou pyridoxine est indispensable au fonctionnement de la cellule nerveuse et la manifestation la plus frappante de sa carence expérimentale réside en l'apparition de convulsions.

Chez l'homme, contrairement à ce qui existe pour d'autres vitamines du groupe B, il n'y a pas d'avitaminose B6 spontanée ; cependant, des convulsions liées à un défaut en pyridoxine peuvent survenir dans trois conditions :

1° *Par carence alimentaire*, éventualité très exceptionnelle due à des circonstances accidentelles quasi expérimentales telles qu'elles furent réalisées aux États-Unis d'Amérique en 1952 et 1953 chez des nourrissons absorbant un lait artificiel pratiquement dépourvu de vitamine B6 (Coursin, 1954) et chez des arriérés mentaux soumis à une alimentation dépourvue de ce facteur (Snydermann et coll., 1950).

2° *Par carence chimique*, provoquée par l'isoniazide qui a la propriété d'inactiver le phosphate de pyridoxal, forme coenzymatique de la vitamine B6.

3° *Au cours d'une maladie métabolique génétique*, la *pyridoxinodépendance* décrite par Hunt en 1954. Cette maladie, à évolution spontanément mortelle, est caractérisée par des crises convulsives à début néonatal, qui sont exclusivement et très rapide-

* Attaché de Recherches à l'I.N.H.

** Attaché de Recherches au C.N.R.S.

(1) Nous tenons à exprimer nos remerciements au Dr Daveau, du Laboratoire d'Électroencéphalographie de l'Hôpital des Enfants-Malades.

ment jugulées par l'administration de pyridoxine et définitivement supprimées par l'action d'un supplément quotidien de cette vitamine.

Nous rapportons ici la première observation familiale de cette très rare affection.

*Obs. 1. * —* Alain B..., né le 30 avril 1958, est admis dans le service à l'âge de 15 jours pour des crises convulsives apparues au cinquième jour de la vie.

— Il est né au terme de 8 mois après un accouchement spontané normal. Le cri fut immédiat et l'enfant qui pesait 2.900 g a été nourri au sein avec un complément de lait sec demi-écrémé. Il a présenté du deuxième au dixième jour un ictere assez intense.

La mère âgée de 30 ans est bien portante. Au cours de sa grossesse elle n'a pas été malade et n'a pas absorbé de pyridoxine. Elle aurait présenté à l'âge de deux ans une crise convulsive au cours d'une rougeole. Le père âgé de 29 ans est bien portant et n'a pas de passé neurologique. Une sœur née 17 mois avant Alain se développe normalement.

— *Au cinquième jour de la vie*, Alain fait une crise convulsive tonico-clinique généralisée, sans élévation thermique. Une ponction lombaire montre un liquide xanthochromique contenant deux éléments par mm³ et 1 g p. 1.000 d'albumine.

Malgré un traitement comprenant du gardénal sodique et de la chlorpromazine, deux nouvelles crises se produisent au neuvième jour de la vie.

A l'âge de 14 jours l'enfant est admis dans notre service pour un état de *mal convulsif* durant depuis 3 heures. Des crises tonico-cloniques généralisées se produisent toutes les 30 à 60 secondes. Le bruit ou l'ébranlement du berceau les aggrave ou les provoque alors que l'excitation lumineuse reste sans effet.

Une nouvelle ponction lombaire retire un liquide clair, de tension normale, contenant neuf lymphocytes par mm³ et 0,90 g p. 1.000 d'albumine. L'électroencéphalogramme montre l'existence de nombreuses ondes aiguës diffuses, survenant par bouffées, plus abondantes à droite. Pendant six jours les convulsions restent subintrantes malgré un traitement gardénalique à doses modérées (0,04 g/24 h), puis elles s'espacent, et disparaissent le 24 mai, au 24^e jour de la vie.

Il persiste néanmoins un état d'agitation anormale, des cris fréquents, des sursauts au bruit et à l'ébranlement du berceau et de brusques et fréquentes contractions des orbiculaires des paupières.

L'examen neurologique est par ailleurs normal, ainsi que l'examen viscéral. La numération et la formule sanguine, le taux de l'hémoglobine sont normaux. L'état trophique de l'enfant est bon, mais malgré l'absence de tout trouble digestif et un régime alimentaire normal et suffisant, la prise de poids reste faible. Le nourrisson âgé de 34 jours est rendu à sa famille avec un traitement par le gardénal.

Après treize jours d'accalmie de nouvelles crises surviennent le 5 puis le 12 juin.

Le 16 juin 1958, à l'âge de six semaines, le nourrisson est à nouveau hospitalisé dans notre crèche Charles-Foix pour un état de *mal convulsif*. Pendant 15 jours, il va présenter des convulsions subintrantes qui résistent à tous les traitements : 12 cg de gardénal *per os* ou par voie intramusculaire ; 0,07 g d'hydantoïne ; 0,008 g de chlorpromazine ; 0,50 g de sirop de chloral *per os* ou 0,12 g d'hydrate de chloral par voie veineuse, sont successivement essayés.

Le liquide céphalo-rachidien est normal, la glycémie à 0,96 g p. 1.000, la calcémie à 0,105 g p. 1.000.

L'électroencéphalogramme montre de nombreuses anomalies paroxystiques diffuses.

Sous l'effet de ces crises l'état de l'enfant devient très inquiétant, du fait d'un collapsus vasculaire et d'un encombrement des voies respiratoires.

Le 2 juillet on administre à cet enfant âgé de 2 mois 1/2 qui convulse presque sans interruption depuis 15 jours, 250 mg de pyridoxine per os en deux prises égales dans les 24 heures.

Le lendemain les convulsions ont cessé. L'enfant est calme et s'alimente facilement.

Le 4, le 6 et le 8 juillet on pratique une injection intramusculaire de 100 milligrammes de pyridoxine. Aucune crise ne survient et le 9 juillet, le tracé électroencéphalographique ne montre plus que des anomalies discrètes.

Du 8 au 17 juillet, l'enfant ne reçoit aucun traitement, il ne présente pas de crise et, pour la première fois, sa courbe pondérale est nettement et rapidement ascendante (500 g en 8 jours).

Le 18 juillet, dix jours après la dernière injection de vitamine B₆, survient une crise convulsive

* Cette observation a déjà été publiée en partie par J. Marie et coll. dans les *Annales de Pédiatrie de la Semaine des Hôpitaux*, 24 avril 1959.

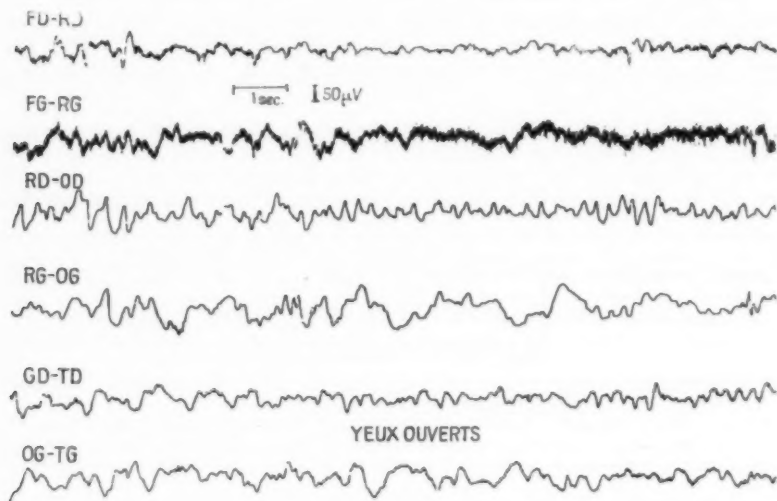


FIG. 1 a.

FIG. 1. — Alain B., 3 mois. Enregistrement après 6 jours de sevrage en pyridoxine. — a) Avant l'injection. Secousses cloniques permanentes depuis une heure. Ondes aiguës en bouffées synchrones de 4 c/s sur les dérivations droites. — b) 5 minutes après injection intraveineuse de 8 mg de vitamine B6 (Bécilan). Disparition complète des convulsions. Diminution des potentiels paroxystiques. — c) 24 heures après l'injection. Pas de nouvelle crise. Tracé sensiblement normal.

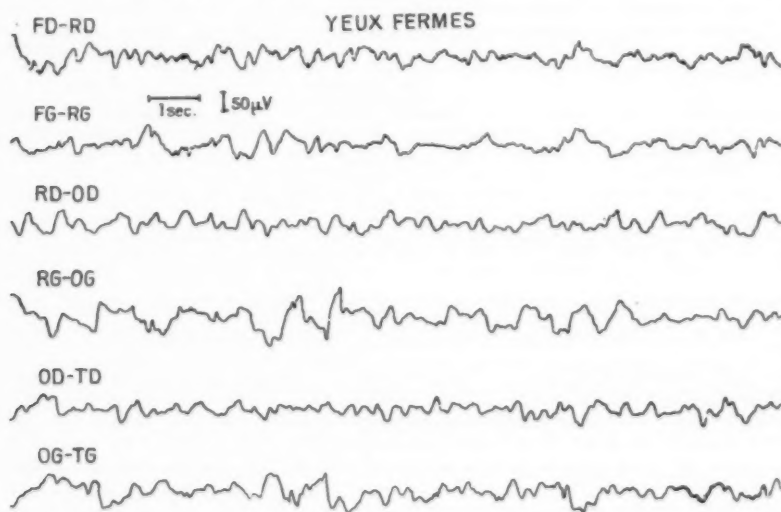


FIG. 1 b.

généralisée qui cède en moins de deux minutes à une injection intramusculaire de 100 milligrammes de pyridoxine et, à la suite de cette injection, l'enfant reste normal pendant huit jours, puis présente le 26 juillet une nouvelle crise cédant tout aussi facilement à la même thérapeutique.

Six jours plus tard, le 1^{er} août, on procède à une injection de pyridoxine sous enregistrement électro-encéphalographique (fig. 1). L'enfant n'a pas reçu de vitamine B₆ depuis le 26 juillet. Au moment de l'enregistrement, il présente des secousses cloniques généralisées qui durent depuis plus d'une heure. Le tracé montre de nombreuses altérations paroxystiques diffuses : ondes aiguës en bouffées synchrones de 4 c/s à maximum droit. Une injection intraveineuse de 10 mg de pyridoxine a un effet presque immédiat. Dès la deuxième minute après l'injection, les crises ont très notablement diminué et, à la troisième minute, elles ont cessé totalement. L'action sur le tracé électrique est aussi rapide mais beaucoup moins spectaculaire. On note une diminution du nombre des éléments paroxystiques, mais le tracé reste très perturbé après 10 minutes. Par contre, le lendemain, les anomalies électriques ont presque complètement disparu.

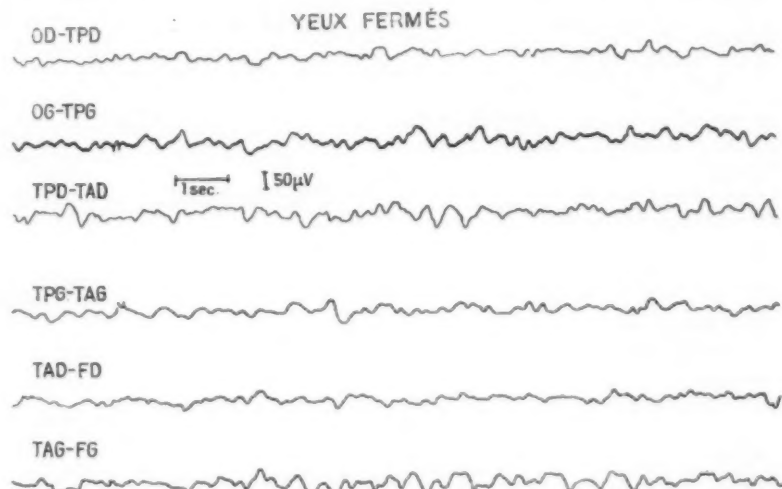


FIG. 1 c.

Par la suite on s'attache à déterminer :

- 1° La durée d'action d'une dose unique de pyridoxine.
- 2° La dose journalière minima nécessaire à la cessation de tout phénomène épileptique.
- 1° Après administration de 100 mg ou de 5 mg de pyridoxine par voie intramusculaire, de 10 mg ou de 8 mg par voie veineuse, de 60 mg ou de 4 mg par voie orale, c'est toujours après un délai fixe de cinq jours que les convulsions réapparaissent, précédées 24 heures auparavant par le retour des anomalies électriques.
- 2° En réduisant progressivement les doses employées, on arrive à la conclusion que 4 mg de pyridoxine per os représentent la quantité journalière minima permettant de supprimer complètement les phénomènes épileptiques, cliniques et électriques. Avec 2 mg, s'il ne se produit pas de phénomène convulsif majeur, l'enfant reste très agité et le tracé électroencéphalographique devient pathologique. Avec 1 mg les crises ne peuvent être jugulées. Des doses supérieures à 4 mg, quelle que soit la voie d'introduction, n'ont pas de meilleur effet.

A la suite de ces constatations, et après s'être assuré une nouvelle fois de la totale inefficacité du gardénal et du chloral à fortes doses, on institue un traitement journalier continu de 4 mg de pyridoxine per os.

Le nourrisson quitte le service le 23 novembre 1958 à l'âge de 6 mois. Son examen neurologique est normal, mais il existe un important retard psychomoteur et, au test de Gesell, son âge mental est estimé à deux mois.

Action de l'acide gamma-amino-butyrique.

L'enfant est hospitalisé à nouveau le 15 mars 1959 à 10 mois 1/2. Depuis sa sortie, il n'a présenté aucune crise et son électroencéphalogramme est normal.

Il reste néanmoins dépendant de 4 mg de vitamine B₆, puisque la suppression de ce traitement fait apparaître des rythmes anormaux sur les tracés électriques, après un délai de 4 jours.

On décide alors, d'essayer l'action de l'acide gamma-amino-butyrique sur les phénomènes épileptiques. Cette tentative a donné les résultats suivants (fig. 2) :

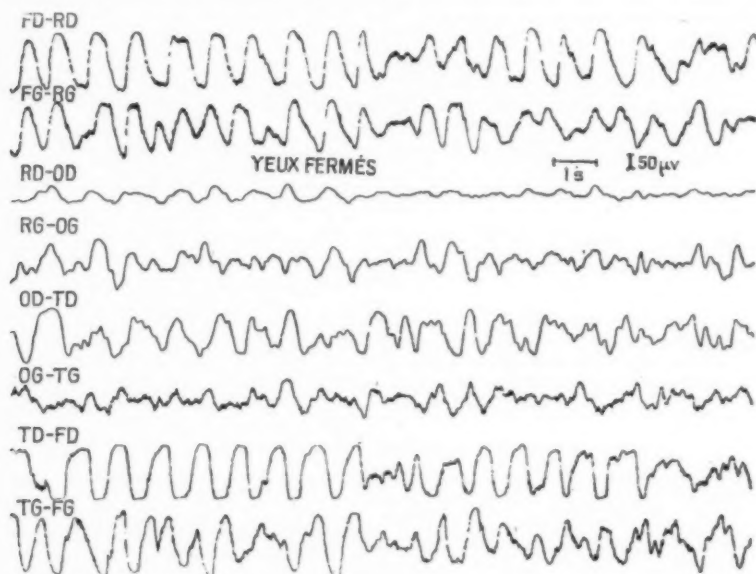


FIG. 2 a.

FIG. 2. — Alain B..., 11 mois. Pas de pyridoxine depuis 6 jours. Enregistrement avant et après injection intraveineuse de 2 g d'acide gamma-amino-butyrique. — a) Avant G.A.B.A. : très nombreuses ondes lentes, amples, généralisées. — b) 25 mn après l'injection de G.A.B.A. : tracé normal.

Le sixième jour après la suppression de la dose quotidienne de pyridoxine, surviennent les premiers mouvements convulsifs. L'électroencéphalogramme, dont les premières anomalies étaient apparues au quatrième jour est à cette date profondément modifié et présente de nombreuses ondes lentes et des accidents paroxystiques diffus.

On pratique alors très lentement, dans le tuyau d'une perfusion intraveineuse de sérum physiologique, une injection de 2 g d'acide gamma-amino-butyrique, sans provoquer de modification notable du pouls ni de phénomène vaso-moteur ou digestif. Quinze minutes après la fin de l'injection le tracé est amélioré et tout phénomène convulsif a disparu ; 25 minutes après, le tracé électrique est entièrement normal.

Un enregistrement pratiqué une heure après est encore normal, mais un deuxième tracé pris 12 h après l'injection d'acide gamma-amino-butyrique est à nouveau perturbé et il existe quelques petites secousses cloniques des globes oculaires et des mains.

Une nouvelle injection intraveineuse de 3 g d'acide gamma-amino-butyrique, si elle fait disparaître les clonies, n'entraîne cette fois sur le tracé qu'un effacement des éléments paroxystiques pointus et laisse persister les éléments lents ; cette amélioration très partielle ne dure que 30 minutes.

Quelques semaines plus tard, une nouvelle injection intraveineuse de 2 g d'acide gamma-amino-butyrique au cours d'une crise tonico-clonique très violente reste sans effet, après 10 minutes et sans attendre, devant la gravité de l'état de l'enfant, on a recours à l'injection intraveineuse de 50 mg de pyridoxine, qui entraîne une sédation rapide de la crise. Quelques clonies persistent encore pendant 30 minutes.

Le traitement quotidien par 4 mg de pyridoxine est par la suite poursuivi régulièrement, et tout phénomène épileptique, clinique et électrique a depuis totalement cessé. Il persiste cependant un important retard psychomoteur. A 23 mois, le niveau de l'enfant est estimé être entre 8 et 10 mois.

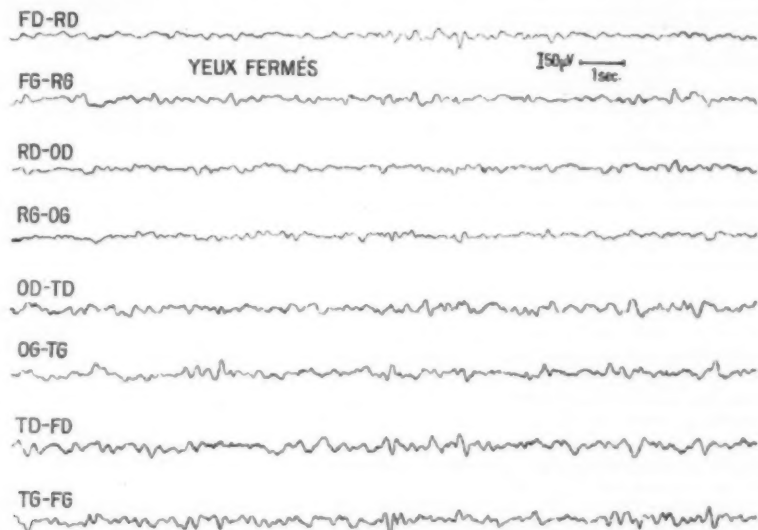


FIG. 2 b.

Étude biologique

Au cours de diverses hospitalisations, de nombreux examens chimiques ont été pratiqués, dont voici le résultats :

1° Test de charge au tryptophane :

On sait qu'un surcharge alimentaire en tryptophane entraîne une excrétion massive d'acide xanthurénique, dans les cas de carence en vitamine B6.

A deux reprises, en période de sevrage thérapeutique, nous avons fait absorber à l'enfant une dose de tryptophane de 0,56 g par kilogramme de poids. Le tryptophane était sous sa forme racémique au premier essai et sous sa forme dextrogyre la seconde fois.

Aucune élimination significative d'acide xanthurénique n'a été observée.

2° Chromatographie urinaire des acides aminés.

Cet examen a été pratiqué à plusieurs reprises tant en période de sevrage thérapeutique qu'au cours du traitement par la Vitamine B6.

Après déminéralisation par électrolyse, les urines ont été étudiées en chromatographie bidi-

mentionnelle dans le système collidine-lutidine (Pr Ag. Frézal) et dans le système phénol-butanol (Dr Girault).

Aucune anomalie n'a été décelée.

3° Chromatographie des composés indoliques.

La chromatographie bidimensionnelle des composés indoliques urinaires a été pratiquée selon la technique de Jepson. Elle n'a montré que des éliminations physiologiques d'indican et de tryptophane.

4° Dosage de l'acide 5 hydroxy-indolacétique.

Le dosage de l'acide 5 hydroxy-indolacétique, métabolite urinaire de la sérotonine, dans le métabolisme de laquelle la vitamine B6 est impliquée, a été effectué selon la technique de Yeh et coll. et a montré un taux d'élimination normal de $320 \mu\text{g}/24 \text{ h}$. Mais ce dosage a été pratiqué alors que l'enfant recevait 4 mg de pyridoxine/24 heures.

5° Transaminases.

Nous avons déterminé l'activité enzymatique de la sérum glutamo-oxalacétique transaminase et de la sérum glutamo-pyruvique transaminase selon la méthode de Karmen sur un sérum recueilli pendant la période de sevrage, avant et après addition de phosphate de pyridoxal. Nous n'avons constaté aucune différence d'activité.

6° Essai de l'acétyl-coenzyme A.

L'administration de coenzyme A n'a pas empêché la survenue des crises après suppression de la vitamine B6.

(Le coenzyme A joue un rôle important, dans la synthèse des acides gras poly-insaturés, et par là, dans les phénomènes de perméabilité cellulaire.)

Obs. 2. — Sylvie B..., sœur d'Alain, troisième enfant de la famille, naît le 5 mai 1960 à 6 h 45 au terme d'une grossesse dont l'évolution parfaitement normale n'a nécessité aucune thérapeutique. L'accouchement a lieu sans incident après trois heures de travail et à la naissance, l'enfant qui pèse 3.680 g, crie et respire aussitôt.

Examiné à la troisième heure de la vie par l'un de nous, ce nouveau-né est strictement normal, et un électroencéphalogramme fait à la septième heure de la vie ne montre aucune altération.

Le 9 mai, à 6 h 45 — l'enfant a exactement 4 jours — survient le premier accident épileptique : révolution oculaire, secousses d'une commissure labiale, clignement rythmique des paupières, puis, 15 minutes plus tard des secousses cloniques des quatre membres — on pratique alors une injection intramusculaire de 50 mg de Vitamine B6. Les convulsions s'atténuent en quelques minutes mais la persistance de quelques clonies nous décide à renouveler vingt minutes plus tard l'injection de pyridoxine à la même dose. A 7 h 45, soit 45 mn après la première injection, tout phénomène convulsif a disparu.

Un électroencéphalogramme, fait huit heures après la fin de la crise montre de très discrètes altérations : quelques ondes plus lentes dans la région fronto-temporale gauche. L'enfant reçoit alors par voie orale, une dose quotidienne de 4 milligrammes de pyridoxine, et au troisième jour de cette thérapeutique un nouveau tracé ne montre plus aucune altération.

L'examen clinique est normal, les réflexes archaïques sont présents. La glycémie est à 1,85 g p. 1.000 et la calcémie à 0,120 g p. 1.000.

L'existence de très discrètes anomalies sur trois tracés électroencéphalographiques entre le 21 mai et le 14 juin, sans aucune modification clinique, incitent par prudence à augmenter progressivement la dose de pyridoxine jusqu'à 15 milligrammes pour obtenir une normalisation électrique.

L'enfant est rendue à ses parents le 16 juin 1960 avec un traitement quotidien de 15 milligrammes de pyridoxine par la bouche.

Elle est admise à nouveau dans le service à l'âge de 10 mois 1/2 (14 mars 1961). Toujours sous pyridoxine, elle n'a présenté aucun phénomène épileptique.

Son niveau psychique se situe aux environs de 8 mois, et son niveau postural autour de 6 mois. Compte tenu de ce léger retard, l'examen neurologique est normal. L'enfant pèse 8 kg et mesure 72 cm.

L'électroencéphalogramme n'est pas altéré.

On procède alors à une tentative de sevrage thérapeutique.

Le supplément de pyridoxine est supprimé le 14 mars 1961. Le 15, électroencéphalogramme et examen clinique sont normaux. Le 16, apparaissent sur le tracé des ondes lentes très amples, polymorphes, étendues à tout l'hémisphère droit. En outre, au cours de cet enregistrement l'enfant pré-

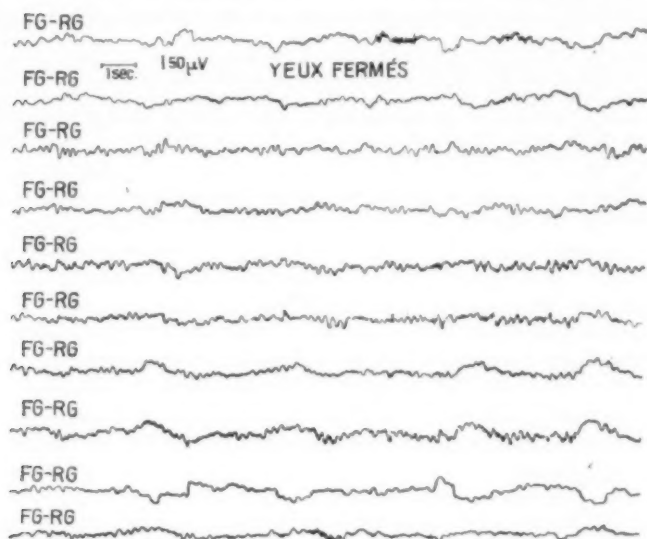


FIG. 3 a.

FIG. 3. — Sylvie B..., 10 mois. Pas de pyridoxine depuis le 14 mars. — a) Le 15 mars : tracé normal. b) Le 16 mars : ondes lentes, très amples, continues, généralisées à l'hémisphère droit. — c) Le 16 mars : 90 m après l'injection intramusculaire de 50 mg de Bécilan : très grande amélioration.

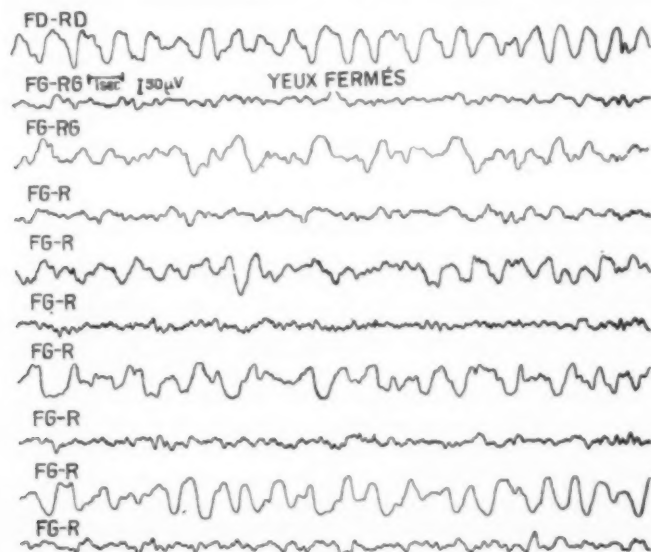


FIG. 3 b.

sente une brève perte de conscience. Une injection intraveineuse de 50 mg de pyridoxine est faite immédiatement (fig. 3).

Vingt minutes après la fin de l'injection le tracé est identique mais sur un deuxième enregistrement, une heure plus tard, l'amélioration est considérable : il n'existe plus que quelques ondes lentes plus amples, fronto-temporales droites.

Le 17 mars, la persistance de ces quelques anomalies électriques, fait pratiquer une nouvelle injection de 50 mg de pyridoxine par voie intramusculaire. Le lendemain 18 mars, le tracé est redevenu normal et l'état clinique est très satisfaisant.

Le traitement par 15 mg de pyridoxine est alors repris, et l'enfant qui a été revu la dernière fois en octobre 1961 à l'âge 14 mois est en excellent état et son développement psychomoteur est normal.

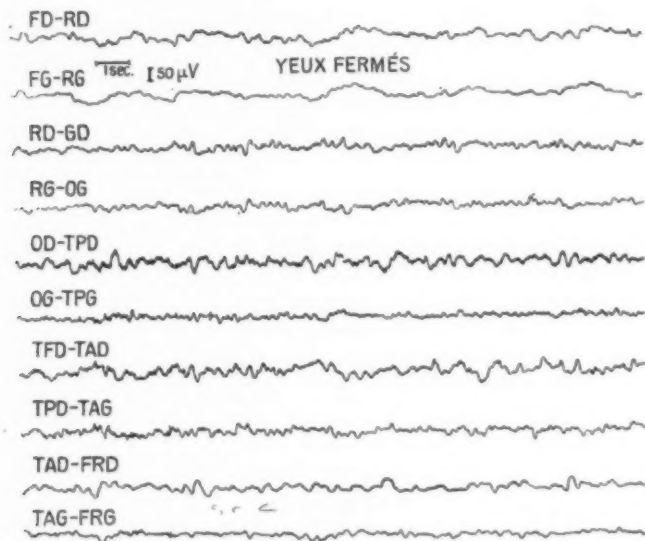


FIG. 3 e.

Résumé

Observation familiale (deux enfants) de crises convulsives pyridoxino-sensibles.

1^o La première observation concerne un enfant de sexe masculin — Alain — qui a présenté des crises convulsives au cinquième jour, puis au neuvième jour de la vie, un état convulsif sévère au quatorzième jour et à la sixième semaine des convulsions subintrantes réalisant finalement un état de mal très grave. Les convulsions se sont poursuivies presque sans interruption pendant 15 jours, résistant aux thérapeutiques habituelles mais cédant de façon spectaculaire à l'administration de pyridoxine, par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse.

L'injection intraveineuse ou intramusculaire de 50 mg de pyridoxine entraîne l'arrêt des crises en moins de trois minutes.

L'action est moins rapide mais tout aussi efficace lorsque la vitamine est donnée par voie orale.

La durée d'action de la vitamine B6 est de cinq jours en moyenne, quelles que soient les doses et la voie d'administration.

4 mg de pyridoxine par voie buccale constituent la dose minima nécessaire pour assurer un contrôle absolu des crises convulsives et une normalisation de l'électro-encéphalogramme.

Agé actuellement de trois ans, l'enfant dépend toujours d'un supplément en pyridoxine, qui garde son efficacité à la même dose. Le sevrage thérapeutique entraîne la réapparition des convulsions en cinq jours.

Il existe un important retard intellectuel.

Les analyses biologiques que nous avons pu faire dans ce cas (test de charge en tryptophane, chromatographie des acides aminés et des composés indoliques urinaires, mesure de l'activité transaminasique), n'ont fourni aucun élément permettant d'éclaircir la cause ou le mécanisme de cette maladie.

Un élément important a néanmoins été fourni par la constatation que 2 g d'acide gamma-amino-butyrique injectés par voie veineuse ont eu, à une occasion, la propriété de supprimer totalement — quoique transitoirement — les crises convulsives et les altérations électriques.

Un autre caractère du plus haut intérêt réside dans le fait qu'un deuxième enfant de cette fratrie de trois est atteint de la même maladie.

2° En effet, la sœur d'Alain a été vue à la troisième heure de la vie : l'examen clinique et électro-encéphalographique étaient alors normaux. Au quatrième jour surviennent des convulsions qui sont contrôlées par 4 mg de pyridoxine. Avec 15 mg on obtient la normalisation du tracé électrique. A l'âge de 10 mois, une tentative de sevrage thérapeutique provoque la réapparition de phénomènes épileptiques après trois jours de latence.

Sous pyridoxinothérapie journalière, l'enfant n'a plus eu de crises et son développement psychomoteur ne paraît pas notablement perturbé.

Commentaires

C'est à Hunt (1954) que revient le mérite d'avoir décrit le premier cas de cette remarquable affection à laquelle il a donné le nom de *Pyridoxino-Dépendance*. Cinq autres observations ont été publiées depuis : deux par Bessey et coll. (1957)* dans deux familles différentes, une par Scriver (1960) qui comporte une intéressante étude chimique et deux par nous (1959 et 1961) dans une même famille. Ces quelques observations sont, pour l'essentiel, identiques.

La maladie frappe des nourrissons des deux sexes, nés sans incident au terme d'une grossesse normale, soumis à un régime suffisant et équilibré, et ne présentant aucun autre trouble apparent que leur maladie neurologique. Aucune tare neurologique n'est signalée parmi leurs ascendants. Dans le cas de Hunt, la mère de l'enfant a reçu pendant sa grossesse des doses importantes de pyridoxine, mais ce fait est resté unique,

* Une des observations assez succincte de Bessey a été publiée avec plus de détails par Adam (1958).

et ne peut sûrement pas, comme l'avait d'abord suggéré cet auteur, jouer un rôle dans la maladie du nourrisson.

La symptomatologie est réduite à l'existence de crises convulsives sans caractères cliniques ni électriques particulier. *Dans l'intervalle des crises, l'examen neurologique est normal, mais l'attention est attirée par un état d'excitabilité très spécial qui a frappé tous les auteurs, et qui comporte une tendance au sursaut au moindre bruit ou à l'ébranlement mécanique, des clignements répétés des paupières et des mouvements désordonnés des globes oculaires (« rolling-eyes »).*

Les premières convulsions apparaissent dans les premières heures ou les premiers jours de la vie (3^e heure dans le cas de Hunt, 11^e jour dans celui de Scriver). Parfois subintrantes dès le départ (Hunt), elles peuvent être d'abord intermittentes (Scriver, notre cas 1) pour se rapprocher et s'aggraver après quelques semaines. Il n'est pas douteux que leur évolution spontanée se fasse assez rapidement vers la mort. Ce fut le cas, semble-t-il, du frère de l'enfant de Hunt et de celui de Scriver, dont il est légitime de penser — sans pouvoir cependant l'affirmer — qu'ils étaient atteints de la même maladie.

La particularité de cette affection tient à sa guérison spectaculaire par la vitamine B₆, à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

Les conditions d'action de la pyridoxine comportent quatre points remarquables :

1^o Son action tant sur les crises convulsives que sur les altérations électriques est d'une *extrême rapidité*, de l'ordre de quelques minutes en cas d'injection intramusculaire et intraveineuse (3 minutes après 10 mg de pyridoxine intraveineuse dans notre 1^{er} cas, moins de 5 minutes après 100 mg intramusculaire dans le cas de Scriver, 15 minutes après 6 mg intramusculaire dans le cas de Hunt), de quelques heures si la voie orale est utilisée.

2^o *La durée d'action d'une dose unique est fixe pour un malade donné, de l'ordre de deux à cinq jours, et ceci quelles que soient la dose et la voie d'administration.*

3^o *La dose minima efficace est très précise pour chaque enfant.* Elle était de 2 mg dans le cas de Hunt, de 4 mg dans le notre premier cas, de 10 mg chez le malade de Scriver et de 15 mg environ pour notre deuxième malade.

Ces doses seuil sont à la fois nécessaires et suffisantes, car si elles sont abaissées, les phénomènes épileptiques réapparaissent et leur augmentation n'améliore pas apparemment ni la qualité de la guérison ni sa durée.

Elles sont très supérieures aux besoins d'un nourrisson normal, qui sont d'environ de 250 µg par 24 heures.

4^o *La pyridoxino-dépendance est permanente* et la thérapeutique vitaminique garde son efficacité aux mêmes doses aux cours des années, *le sevrage entraînant toujours la réapparition des crises dans les mêmes délais* (Hunt, Sokoloff, notre premier cas).

Soumis à un supplément quotidien en vitamine B₆, les enfants atteints de pyridoxino-dépendance peuvent se développer comme des enfants normaux, c'est le cas du nourrisson étudié par Scriver, et sans doute de notre deuxième enfant. Par contre, notre premier malade et celui de Hunt — s'ils ne présentent plus aucune crise convulsive — gardent un important retard psychomoteur qui est peut-être imputable à la gravité de l'état de mal convulsif ayant précédé l'institution du traitement.

Par opposition à son action remarquable sur les convulsions de la pyridoxino-

dépendance et de la carence alimentaire ou chimique en pyridoxine, la vitamine B6 n'a, on le sait, aucune action dans les épilepsies essentielles ou symptomatiques, si on excepte un effet très transitoire obtenu par Coursin chez un hydrocéphale, et par Seigni et Romano chez un enfant de 3 ans, atteint d'une encéphalopathie de cause indéterminée.

L'extrême rapidité d'action de la vitamine B6 sur les crises convulsives, suggère que la pyridoxino-dépendance est la conséquence d'une « lésion biochimique » (Tower) mais le trouble métabolique qui aboutit à un besoin accru de cette vitamine par l'organisme reste inconnu. Les analyses chimiques pratiquées jusqu'ici ne fournissent aucune indication sur sa nature. Il n'a pas été mis en évidence de modification de l'excrétion urinaire des acides aminés dont le métabolisme dépend de la vitamine B6 (Scriver, notre cas 1). Il faut noter cependant que le test de charge en tryptophane s'est montré normal dans tous les cas (Hunt, Bessey, Scriver, notre premier cas), différent en cela des cas de convulsions par carence pyridoxinique (Synderman, Bessey) et que Scriver a décrit des modifications de l'excrétion urinaire de la vitamine B6 et de l'acide pyridoxique, dont la signification n'est pas encore claire.

Deux points paraissent acquis :

— *la maladie est liée à un trouble génétique. Ce fait, déjà soupçonné à la suite des observations de Hunt et de Scriver (où un frère de la petite fille atteint de pyridoxino-dépendance est mort en bas âge au cours d'un état de mal convulsif) est établi par notre observation familiale de crises convulsives pyridoxino-sensibles ;*

— *l'extraordinaire rapidité de l'action de la vitamine B6, tant par voie orale que parentérale, semble exclure qu'il y ait un trouble de l'assimilation de ce corps, ou de sa transformation en pyridoxal phosphate, forme directement utilisable par la cellule nerveuse (Tower).*

Si on ne peut à l'heure actuelle expliquer la raison des besoins anormalement élevés en pyridoxine chez ces sujets on possède quelques lumières sur le mécanisme des crises convulsives dans cette maladie.

Il existe des arguments d'ordre biochimique, pour penser que les convulsions par pyridoxino-dépendance, comme celles dues à une carence alimentaire ou chimique en vitamine B6, sont liées à un défaut de formation d'acide gamma-amino-butyrique dans le système nerveux.

Cet acide aminé est formé dans la cellule nerveuse à partir de l'acide glutamique selon une réaction qui est catalysée par la glutamino-décarboxylase en présence de phosphate de pyridoxal. On a démontré chez l'animal, qu'en cas de carence en pyridoxine, provoquée par des antagonistes ou des inhibiteurs de cette vitamine, il y avait dans le cortex cérébral une diminution de l'activité de la glutamino-décarboxylase, ainsi qu'une chute du taux de l'acide gamma-amino-butyrique, et que les crises convulsives induites par ces produits étaient rapidement supprimées *in vivo*, non seulement par l'administration de vitamine B6, mais aussi par l'injection d'acide gamma-aminobutyrique (Dasgupta et Killam, Kamrin et Gammon, etc...).

Notre observation 1 confirme pour la première fois que chez l'enfant atteint de pyridoxino-dépendance, l'acide gamma-amino-butyrique peut également avoir un effet *suppressif* sur les phénomènes épileptiques, ce qui fournit un argument important permettant d'incriminer, dans cette maladie comme dans la carence pyridoxinique un dysfonctionnement du système acide glutamique-acide gamma-amino-butyrique dans le mécanisme des crises convulsives.

L'action « anticonvulsive » de l'acide gamma-amino-butérique n'est pas encore expliquée. Cependant, un des rôles physiologiques de cet acide aminé paraît être de servir de substrat aux oxydations dans la cellule nerveuse, et il n'est pas impossible que la genèse des convulsions soit liée à une perturbation de cette fonction. A ce titre, la constatation faite par Tower dans un cas de pyridoxino-dépendance (Hunt) d'une chute paradoxale de la consommation d'oxygène cérébral au cours même des crises convulsives et de son retour à la normale sous l'effet de l'administration de pyridoxine est particulièrement suggestive.

Résumé

Les auteurs rapportent une observation familiale de pyridoxino-dépendance. Cette observation — la première actuellement connue — permet de conclure à la nature génétique de cette affection métabolique qui est essentiellement caractérisée par des crises convulsives à début néo-natal, exclusivement sensibles à la vitamine B6 et définitivement supprimées par une absorption quotidienne de quelques milligrammes de ce corps. Il est trop tôt pour dire si les troubles psychiques parfois observés sont ou non en rapport avec les crises convulsives sévères de la période préthérapeutique.

L'injection intraveineuse d'acide gamma-amino-butérique dans un de nos cas a pu entraîner un arrêt complet, mais transitoire, des phénomènes épileptiques, ce qui confirme les hypothèses faites jusqu'ici sur le mécanisme des convulsions par défaut de pyridoxine.

(Clinique de Pédiatrie Sociale : Pr Julien MARIE,
Hôpital des Enfants-Malades, Paris XV^e.)

Note. — En mettant sous presse, nous avons pris connaissance d'une nouvelle observation de pyridoxino-dépendance rapportée par V. DENÈVE et P. JONGBLOET, *Maandschrift voor Kindergeeneskunde*, 1961, XXIX, 6, 177-188.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAM (D. J. D.) et HANSEN (A. E.). Vitamin B6 in relation to convulsions in infants. *Indian Journal of Pediatrics*, 1958, 25, n° 123, 210-215.
- BESSEY (O. A.), ADAM (D. J. D.) et HASSEN (A. E.). Intake of vitamin B6 and infantile convulsions : a first approximation of the requirements of pyridoxine in infants. *Pediatrics*, 1957, 20, n° 1, 33-44.
- CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.), CATHALA (H. P.) et AUGUSTIN (P.). Sur un cas d'encéphalopathie transitoire par carence en pyridoxine au cours d'un traitement prolongé par l'isoniazide. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôp. Paris*, 1961, 77^e année, n° 12 et 13, 461-468.
- COURSIN (D. B.). Convulsive seizures in infants with pyridoxine deficient diet. *J. Amer. Med. Ass.*, 1954, 154, 30 janvier, 406-408.
- COURSIN (D. B.). Effects of vitamin B6 on the central nervous activity in childhood. *Amer. J. of Clinical Nutrition*, 1956, 4, n° 4, 354-362.
- DASGUPTA (S. R.), KILLAM (E. K.) et KILLAM (K. F.). Drug action on rhinencephalic seizures activity in the cat. *J. Pharmacol. and Experim. Thérapeut.*, 1958, 123, 16 A.
- DENÈVE (V.) et JONGBLOET (P.). Convulsies in de neonatale periode beïnvloedbaar door Pyridoxine. *Maandschrift voor Kindergeeneskunde* 1961, 29, n° 6, 177-188.
- KAMRIN (R.) et GAMMON (G. D.). Mechanism of convulsive seizures induced by pyridoxine deficiency. *Abstr. Ann. Meet. Amer. Acad. Neurol.*, 1958, 10, 32.

- KILLAM (K. F.) et BAIN (J. A.). Convulsant hydrazides. *In vitro* and *in vivo* inhibition by convulsant hydrazides of enzymes catalyzed by vitamine B6. *J. Pharmacol. and Expér. Thérap.*, 1957, **119**, n° 3, 255-262.
- HUNT (A. D.), STOKES (J.), WALLACE (W.), Mac CRORY et STROUD (H. H.). Pyridoxine dependency : report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*, 1954, **13**, n° 2, 140-145.
- LE BALLE (J. C.). *Convulsions infantiles et pyridoxine. Principaux aspects cliniques et hypothèses actuelles sur le rôle de la vitamine B6* Thèse Paris, 1961.
- MARIE (J.), HENNEQUET (A.), LYON (G.), DEBRIS (P.) et LE BALLE (J. C.). Les crises convulsives pyridoxino-sensibles du nouveau-né et du nourrisson. *Semaine des Hôpitaux*, 1959, **35**, n° 19/4, 1411-1421.
- ROBERTS (E.) et BAXTER (C. F.). Metabolic studies of gamma-amino-butyric acid. *Neurology*, 1958, **8**, suppl. 1, 77-78.
- SCRIVER (C. R.). Vitamin B6 Dependency. *Pediatrics*, 1960, **26**, n° 1, 63-73.
- SEgni (G.) et ROMANO (C.). Convulsions responsive to the administration of pyridoxine in a child three and one half years old. Preliminary note. *Minerva Pediat.*, 1960, **12**, n° 4, 566-571.
- SOKOLOFF (L.), LASSEN (M. A.), Mc KHANN (G. M.), TOWER (D. B.) et ALBERS (W.). Effects of pyridoxine with drawal on cerebral circulation and metabolism in a pyridoxine dependant child. *Nature*, 1959, **183**, n° 6, 751-753.
- SNYDERMANN (S. E.), HOLT (L. E.), CARRETERO (R.) et JACOBS (K.). Pyridoxine deficiency in human infant. *J. Clin. Nutrition*, 1953, **1**, mars-avril, 200-207.
- TOWER (D. B.). Neurochemical aspects of pyridoxine metabolism and function. *Amer. J. of Clin. Nutrition*, 1956, **4**, n° 4, 329-345.
- TOWER (D. B.). *Neurochemistry of Epilepsy*, 1960, Charles C. Thomas, Springfield (Illinois) U.S.A., 1 vol., 335 pages.

Diagnostic des méningiomes intracraniens par la gamma-encéphalographie

par

T. PLANIOL et O. BETTI

Cette étude porte sur 110 méningiomes histologiquement vérifiés, dont 18 récidives. Elle concerne 103 malades, 44 hommes, 59 femmes, d'âge compris entre 40 et 60 ans pour 67 d'entre eux. L'examen des données préalables montre, les récidives étant exceptées, que les premiers signes cliniques remontaient à plus de deux ans dans 40 cas, laissant prévoir une lésion d'évolution lente. Mais, dans 25 cas, le début des troubles datait de moins de six mois, orientant plutôt vers une néoformation à développement rapide. Parmi les symptômes qui entraînèrent la mise en œuvre des investigations paracliniques, les crises d'épilepsie tardive isolée furent les plus fréquentes (42 cas) avec une prédominance marquée du caractère focal sur l'épilepsie généralisée (9 observations). Si l'hypertension intracrânienne fut révélatrice dans 11 cas l'examen du fond d'œil fit constater chez 26 malades l'existence d'une stase ou d'un œdème papillaire et 10 fois une atrophie optique uni ou bilatérale. Dans quatre cas fut notée une légère décoloration de la papille, dans trois autres des signes évidents de sclérose artérielle. Chez 48 malades, l'aspect était normal. Les radiographies standard, complétées ou non par des tomographies, objectivèrent une fois des calcifications tumorales, 14 fois des modifications osseuses, surtout à type d'hyperostose, évoquant la possibilité d'un méningiome. Dans cinq cas on remarquait une accentuation de la vascularisation diploïque, dans 10 des altérations de la selle turcique ou un déplacement de l'épiphyse. Les clichés étaient normaux dans 61 cas. Enfin, 73 malades avaient un électro-encéphalogramme altéré d'une façon plus ou moins significative, 27 un tracé normal.

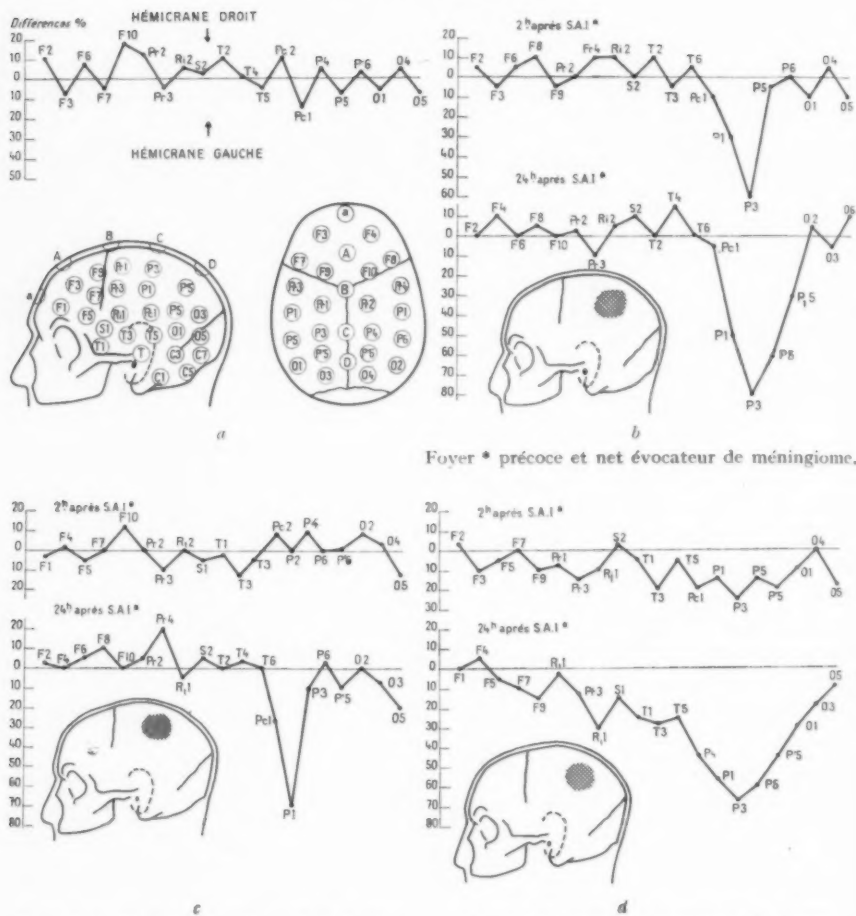
Avant de reporter les résultats nous rappellerons brièvement que la technique employée au laboratoire de gamma-encéphalographie de la Clinique Neuro-chirurgicale de la Pitié consiste à mesurer directement sur le crâne du patient la radioactivité gamma 2 et 24 heures après l'injection intraveineuse de sérumalbumine humaine marquée à l'iode 131 (S.A.I.*). Les graphiques tracés à l'aide des chiffres obtenus sur les diverses positions reproduisent la répartition de la radioactivité sur chaque hémicrâne et les asymétries à partir des différences pour cent entre les points homologues (3). Une augmentation locale du taux de comptage supérieure à 20 p. 100

et croissant entre les deux séries de mesures forme un foyer radioactif que nous qualifions de tumoral parce qu'il traduit, en règle générale, la présence d'une néoformation. Ce type de données est moins directement lisible que les enregistrements automatiques avec déplacement du détecteur sur un plan (1,4) ou une aire sphérique (2). Mais leur interprétation devient aisée avec un peu d'habitude tout en restant objective puisqu'elle se base sur des données numériques.

TABEAU I. — Résultats de la gamma-encéphalographie selon la topographie des méningiomes (110 cas).

Siège (zone d'insertion)	Nombre de cas	Gamma-encéphalogramme		
		Foyer radio-actif		négatif
		intense	modéré	
Sus-tentorial :				
Latéral :				
Convexité	45	45		
Parasagittal	8	8		
Faulx du cerveau	14	14		
Angle falco-tentorial	1		1	
Vallée sylvienne	5	5		
Sous-temporal	3	1	2	
Petite aile du sphénoïde ou sin. caverneux ..	10	9	1	
Toit de l'orbite	2	2		
Médian :				
Olfactif	6	6		
Supra-sellaire (jugum)	6	1	2	3
Sous-tentorial :				
Clivus	1			1
Face postérieure du rocher	2	1		1
Convexité et tente du cervelet	5	4		1
Sinus latéral	1	1		
Facial :				
Intra-orbitaire	1	1		
Total	110	98	6	6

Sur 110 méningiomes, 104 ont engendré un foyer radioactif. Il était intense dans 98 cas (hyperactivité maxima comprise entre 40 et 100 p. 100) modéré dans six (hyperactivité de 20 à 30 p. 100). Le classement des résultats en fonction de la topographie (tableau I) montre que les tumeurs de la convexité, parasagittales, de la faux, de la vallée sylvienne, sous-frontales et même six sur neuf des tumeurs de la fosse postérieure ont créé des foyers évidents. Un méningiome falco-tentorial, deux sous-temporaux, un du sinus caverneux, deux du jugum, furent plus discrètement



Foyer * précoce et net évocateur de méningiome.

Foyer * tardif et net évocateur de métastase.

Foyer * tardif et flou évocateur de gliome.

FIG. 2. — Variations de l'aspect du foyer radioactif selon la nature des tumeurs.

visibles sur le gamma-encéphalogramme, mais encore bien décelables. Six ne donnèrent lieu à aucune modification du graphique et ne furent pas détectés. Il s'agissait de trois méningiomes du jugum, un du clivus, un de la face postérieure du rocher et un de la fosse cérébelleuse. La faible vascularisation, une surabondance de calcosphérites et de sclérose interstitielle, notées trois fois, ont pu jouer un rôle dans ces échecs. Il est cependant hors de doute que la distance qui sépare la tumeur du détecteur, spé-

* Radioactif.

cialement défavorable pour les lésions médianes de la partie centrale de la base, reste le facteur essentiel de la négativité de l'exploration par les radio-isotopes.

Cette restriction faite, il ressort des résultats d'ensemble que les méningiomes se prêtent particulièrement bien à la détection par la gamma-encéphalographie. De plus, la tumeur constituant elle-même la source radio-active, le foyer qu'elle engendre est dans la très grande majorité des cas parfaitement délimité, fournissant une localisation précise ainsi que l'ont confirmé les constatations opératoires et d'autopsie. Cette netteté permet de situer au centimètre près l'aire anormale par rapport aux repères externes et à la ligne médiane. Pour les tumeurs de la base, une double projection, frontale et latérale, peut être observée, témoignant selon les cas d'une localisation suprasellaire ou paramédiane. Une difficulté, rare, a été rencontrée dans quelques cas de méningiomes profonds et très vasculaires : le taux de radioactivité, autour du foyer lésionnel, sur le reste de l'hémicrâne correspondant, est diminué et communique au graphique un aspect trompeur d'hyperactivité contro-latérale. L'habitude de lire les tracés fait éviter ce piège, et soupçonner son origine réelle, même si elle est profonde (obs. 2). Les erreurs topographiques se sont limitées aux cas suivants : un méningiome tiers interne de la petite aile du sphénoïde localisé par le G.E.G. au niveau du ptérior et quatre récidives formées en réalité de deux ou plusieurs masses adjacentes, pour lesquelles une vaste zone radioactive avait fait conclure à une volumineuse récidive.

Si la concentration de sérumalbumine marquée constitue un moyen sûr de déceler la présence d'un méningiome et d'en indiquer le siège, elle peut conduire en outre, et ce n'est pas là son moindre intérêt aux yeux du neurologue et du neuro-chirurgien, à en faire prévoir la nature. Les foyers radioactifs présentent en effet, d'une façon générale, trois caractères principaux dont l'évaluation est précise puisque la technique mise en œuvre les exprime en chiffres. Ce sont le délai d'apparition après l'injection intraveineuse, le gradient de radioactivité à la périphérie et l'augmentation d'intensité entre les deux enregistrements.

Sur les 106 foyers de cette étude, 84, intenses dès les premières heures, étaient donc « précoces », 87 se limitaient par un contour « net ». Ces deux caractères, chacun de fréquence élevée, se trouvèrent associés, réalisant le type « précoce et net » dans 77 cas (fig. 2). Les autres types, « tardif et net » évocateur de métastase isolée, « tardif et flou » généralement témoin de gliome, ne furent observés que dans les faibles proportions respectives de 11 et de 6 p. 100, contre 74 p. 100 pour le précédent, qui de ce fait prend une valeur significative de méningiome (fig. 3). L'augmentation d'intensité en 24 heures apporte un troisième élément d'orientation vers le diagnostic histologique. D'emblée très marquée, l'hyperactivité augmente peu d'un enregistrement à l'autre, l'accroissement ne dépassant 50 p. 100 que dans le cinquième des cas, tandis que cette fraction atteint la moitié pour les gliomes et dépasse 3/4 pour les métastases.

A partir de ces notions, le diagnostic de méningiome a été évoqué dans les conclusions écrites du gamma-encéphalogramme dans 59 cas sur 92 (en dehors des récidives), sans se référer aux données cliniques ou paracliniques. Pour 20 d'entre eux d'ailleurs ni l'évolution, rapide, ni la radiographie, ne suggéraient cette hypothèse. Dans huit cas (8,5 p. 100), un autre type de foyer entraîna une erreur d'interprétation étiologique, et 19 autres graphiques positifs, sans caractères déterminés, ne donnèrent lieu à aucune présomption de nature. D'autre part, sur 550 foyers tumoraux d'origine vérifiée, non méningée, 11 firent à tort suspecter cette néoformation. Il s'agissait soit

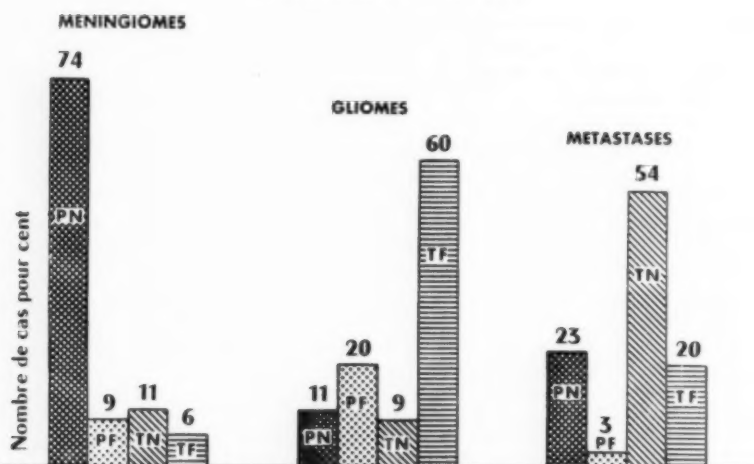


FIG. 3. — Répartition de quatre types de foyers radioactifs dans trois variétés de tumeurs intracrâniennes.

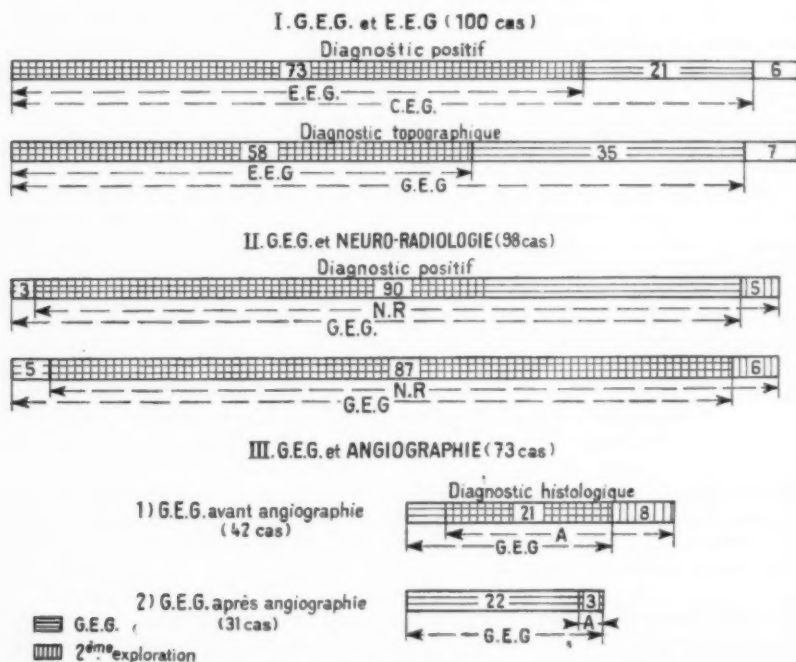


FIG. 4. — Données concomitantes de la gamma-encéphalographie et d'autres explorations cérébrales.

de tumeurs malignes très richement vascularisées et bien circonscrites, soit d'angiomes. Ces faits montrent que le type de foyer radioactif que nous venons de décrire, franchement évocateur de méningiome, ne peut être considéré comme pathognomonique. Ils laissent en outre supposer que la quantité de sang circulant dans les lésions jouent un rôle essentiel dans la précocité et l'intensité du foyer.

Dans le groupe des explorations cérébrales, la gamma-encéphalographie offre un intérêt pratique particulier du fait qu'elle associe à un caractère ambulatoire inoffensif des données en quelque sorte morphologiques, puisqu'elle traduit avant tout la présence des masses intracrâniennes qui retiennent le produit marqué. Elle est donc en mesure, d'une part, d'apporter aux autres examens ambulatoires la confirmation d'un diagnostic de néoformation ou même de méningiome s'ils le font soupçonner, d'autre part d'ajouter aux résultats des investigations radiologiques des informations précieuses concernant la localisation et surtout la nature de la lésion.

Une brève analyse des conclusions concomitantes de l'électroencéphalogramme et du gamma-encéphalogramme portant sur 100 cas a montré des altérations certaines sur 73 E.E.G. et 93 foyers radioactifs (fig. 4). Dans 26 cas, l'E.E.G. était strictement normal. De plus, 58 E.E.G. seulement fournissaient une topographie lésionnelle correcte contre 92 G.E.G. L'emploi des radio-isotopes s'avère nettement plus fructueux que l'enregistrement électrique pour la détection et la localisation des méningiomes, à l'inverse de ce qui se produit dans d'autres cas, par exemple celui des astrocytomes.

Un court parallèle entre les données d'ensemble de la gamma-encéphalographie et des explorations neuroradiologiques concernant la présence et la topographie souligne l'étalement des possibilités diagnostiques qui résulte de l'emploi combiné des deux sortes de méthodes. Les réponses positives de la neuroradiologie figurant ici sont fournies soit par les radiographies sans préparation, soit par l'un quelconque des procédés de contraste. La présence d'une néoformation a été diagnostiquée à la fois par le G.E.G. et par l'une de ces dernières (ou plusieurs) dans 90 cas. Chez cinq malades, elle a été révélée seulement par la neuroradiologie et chez trois autres seulement par le gamma-encéphalogramme. La topographie, bien définie par les images radiologiques dans 93 cas, a nécessité dans cinq autres des précisions qui furent déduites du siège du foyer radioactif. Il s'agissait de trois tumeurs parasagittales et de deux de la fosse postérieure.

En ce qui concerne le diagnostic de nature, nous n'avons retenu que 73 cas, étudiés par G.E.G. et par angiographie, destinés à montrer à quel point ces deux examens se complètent mutuellement pour conduire à un nombre de plus en plus grand de prévisions histologiques. Nous avons considéré deux groupes. Dans le premier, de 42 malades, le G.E.G. a été pratiqué au stade ambulatoire, au moment où se posait le problème de l'existence même d'une néoformation, avant toute exploration radiologique. Dans 39 cas, en faveur d'une lésion expansive, le G.E.G. fit de plus, à juste titre, suspecter un méningiome chez 26 de ces patients. Sur les 13 autres foyers 10 n'orientaient pas vers une histologie déterminée et trois condensaient à cet égard à une hypothèse fautive. L'angiographie, pratiquée en second lieu, dans deux cas peu significative de néoformation (un petit méningiome du jugum avec G.E.G. négatif, et un parasagittal avec G.E.G. positif) fit porter dans 29 cas le diagnostic de méningiome grâce, soit à une imprégnation vasculaire typique, soit à la présence d'un vaisseau bordant, diagnostic qui, sept fois, n'avait pas été évoqué par le G.E.G. En revanche, cinq graphiques avaient été caractéristiques, où l'artériographie ne le fut pas.

Dans le deuxième groupe, on pratiqua le G.E.G. pour essayer de compléter le diagnostic, l'angiographie, faite d'abord, n'ayant pas montré (1 fois) ou pas injecté (27 cas) la lésion, ou visualisant une image complexe d'interprétation difficile (3 cas). Le G.E.G., positif chez ces 31 malades, fut 25 fois franchement évocateur de méningiome, et fit commettre trois erreurs sur la nature. Au total, dans cette série de 73 cas examinés par les deux méthodes, malgré le nombre d'angiographies qui n'apportaient pas d'argument sûr, un diagnostic correct et complet put être porté dans une proportion de 82 p. 100, grâce à la contribution de la gamma-encéphalographie.

La détection des récides entre dans le cadre d'un travail plus général (3). Nous signalerons seulement que le gamma-encéphalogramme, en extériorisant un foyer radioactif intense, a pu confirmer la présence de neuf récides ou nouvelles tumeurs

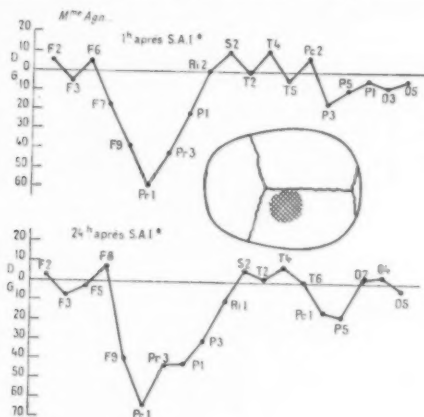


FIG. 5.

FIG. 5. — Foyer d'hyperactivité de la région rolandique haute, à gauche, précoce et net, évoquant la présence d'un méningiome.

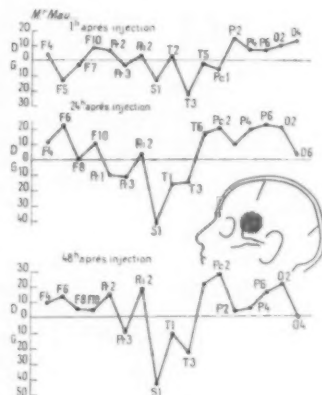


FIG. 6.

FIG. 6. — Foyer d'hyperactivité temporal gauche isolé, entouré d'hyperactivité, faisant soupçonner la présence d'un méningiome profond.

qui pouvaient être suspectées chez d'anciens opérés et d'en dépister neuf par la surveillance systématique. Ces dernières se sont révélées 8 à 16 mois après l'exérèse du premier méningiome sans qu'aucun signe clinique ou électroencéphalographique orientât vers cette éventualité.

Avant de conclure ce travail, ajoutons que dans 27 cas le G.E.G. a fourni l'argument principal en faveur de l'intervention neuro-chirurgicale et nous résumerons quatre observations pour illustrer l'intérêt pratique de cet examen dans diverses circonstances cliniques.

Obs. I. — M^{me} Agn..., 48 ans, présente depuis 4 ans des crises Bravais-Jacksoniennes à début brachial droit, qui se répètent toutes les trois semaines. Depuis quelques mois, les crises diffusent au membre inférieur du même côté, et une hémiparésie droite discrète se constitue. L'électroencéphalogramme reste normal. La malade, dont la sœur est morte d'une tumeur cérébrale, refuse toute exploration radiologique neuro-chirurgicale. Elle accepte le gamma-encéphalogramme. Celui-ci (fig. 5)

conduit à la conclusion suivante : « foyer important d'hyperactivité rolandique gauche, paramédian, évoquant la présence à ce niveau d'un méningiome. »

L'intervention (Dr Houdart), pratiquée sans autres investigations, permet d'enlever, par un volet rolandique gauche, un méningiome de la faux, enchâssé dans le cerveau et n'apparaissant pas à la convexité.

Obs. II. — M. Mau..., 54 ans, présente depuis deux ans des crises qui se traduisent par une pâleur soudaine de la face, un ralentissement de la parole, une légère dysarthrie, un certain degré d'obnubilation. Ces crises augmentent régulièrement de fréquence. Hormis une discrète paralysie faciale droite, l'examen neurologique est strictement négatif. *L'électroencéphalogramme* montre des anomalies dans la région temporale antérieure gauche qui persistent malgré une certaine sédation au traitement anti-comitial. *L'angiographie carotidienne* gauche montre un soulèvement des vaisseaux sylviens sur les clichés de profil et de face, et une déviation de l'artère cérébrale antérieure vers la droite. Ce malade est adressé au laboratoire de gamma-encéphalographie avec ces mots : « Il est certain qu'il a une tumeur. Il ne s'agit vraisemblablement pas d'un méningiome, mais plutôt d'un gliome. Comme il s'agit d'un droitier ne présentant pas d'aphasie pour le moment nous pensons qu'il est préférable de ne pas l'opérer. Le gamma-encéphalogramme est-il plus évocateur ? »

Celui-ci (fig. 6) révèle un foyer d'hyperactivité temporo-sylvien antérieur gauche, lent à s'extérioriser, mais bien clairement circonscrit et entouré d'une zone d'hypocativité qui nous fait porter la conclusion suivante : « Ce foyer, bien que non absolument typique, n'a pas l'allure d'un foyer de gliome, et il peut s'agir plutôt d'un méningiome profond. » *Diagnostic opératoire* (et histologique) : « Gros méningiome temporo-polaire inséré dans la concavité de la grande aile immédiatement en avant et en dehors du sinus caverneux (Dr Guiot). »

Obs. III. — M^{me} Cha..., 65 ans, diabétique, admise dans le Service du Pr David pour un syndrome d'hypertension intracranienne, souffre depuis trois ans de céphalées frontales. Elle accuse depuis huit mois une baisse progressive de la vision et depuis trois mois des difficultés de la marche avec latéro-pulsion droite et rétro-pulsion. Elle a maigri de plusieurs kilos. Lors de son hospitalisation, elle présente un ralentissement psychique, des troubles de la mémoire, des troubles sphinctériens et la station debout est impossible. L'examen neurologique est chez elle fort difficile ; la force musculaire semble diminuée du côté droit, la sensibilité est normale. Il n'existe ni nystagmus, ni dysmétrie. On constate, à l'examen du fond d'œil, des signes de rétinopathie diabétique et une stase papillaire. *L'électroencéphalogramme* montre un ralentissement de l'alpha et des bouffées de rythmes lents temporo-frontales gauches. Une *artériographie* faite de ce côté se révèle normale. Une *encéphalographie gazeuse fractionnée* montre un mauvais passage de l'air dans le système ventriculaire et une dilatation des citernes. La citerne péricalleuse est bien sur la ligne médiane, la citerne pontique paraît écrasée. On peut affirmer qu'il n'y a pas de processus expansif hémisphérique. Un autre examen complémentaire serait nécessaire pour préciser l'étude de la fosse postérieure. Sur le *gamma-encéphalogramme* (fig. 7), un foyer important, sous-occipital droit, précoce, net, intense, évoque la présence d'un méningiome sous-tentorial paramédian. *L'intervention* et l'histologie confirment : « méningiome de la fosse cérébelleuse paramédian droit. »

Obs. IV. — M^{me} Du H..., 55 ans, opérée 4 ans auparavant d'un cancer du sein a constitué il y a trois mois une hémianopsie latérale homonyme droite isolée, avec bon état général. Une *artériographie carotidienne gauche* et une *encéphalographie gazeuse fractionnée* ne montrent pas d'image indiscutable de tumeur (noté sur le compte rendu opératoire). Une métastase occipitale est cependant probable. Le *gamma-encéphalogramme* est pratiqué pour tâcher de savoir si elle est isolée. Il montre (fig. 8) : « 1^o Un foyer occipital gauche évoquant une tumeur maligne de cette région, qui n'est pas très bien limitée car le foyer se prolonge vers la région temporale sans présenter là un contour net. 2^o Un foyer frontal sus-orbitaire droit, beaucoup plus net, plus intense plus précoce qui a tous les caractères d'un foyer de méningiome, laissant suspecter une localisation plutôt méningée que cérébrale. »

A la suite de cette constatation, une *artériographie carotidienne droite* est pratiquée. Elle confirme la présence d'une tumeur frontale tout antérieure, collectée par l'angiographie. La *ventriculographie* permet de retirer à gauche à 4 cm de profondeur quelques centimètres cubes de liquide kystique, et de voir sur les clichés le reflux en avant de la corne occipitale. *L'intervention* (Dr Houdart) aboutit à l'exérèse d'une tumeur occipitale assez volumineuse, assez profonde, qui nécessite l'ablation de tout le lobe. 23 jours plus tard, on opère la tumeur frontale. Dès l'ouverture de la dure-mère apparaît une tumeur adhérente par une insertion de 3 cm de diamètre « qui est certainement un méningiome ».

giome ». L'examen histologique confirme ce diagnostic. Nous avons suivi ensuite par des contrôles successifs, tous les six mois, cette malade qui ne semble pas avoir fait de nouvelle métastase intracranienne (ni de récurrence de méningiome) puisqu'elle n'est décédée qu'à la fin de la troisième année, de métastases viscérales.

En conclusion, compte tenu des difficultés soulevées par les localisations médianes profondes de la base du crâne, surtout par celles du jugum et du clivus, la gamma-encéphalographie constitue un excellent moyen de diagnostic des méningiomes. Elle peut les détecter, les localiser et bien souvent en faire suspecter la nature. Sans avoir une signification formelle, sans préciser ni la zone d'insertion, ni le mode de vascularisation, le foyer radioactif présente néanmoins le grand avantage d'apporter, sans

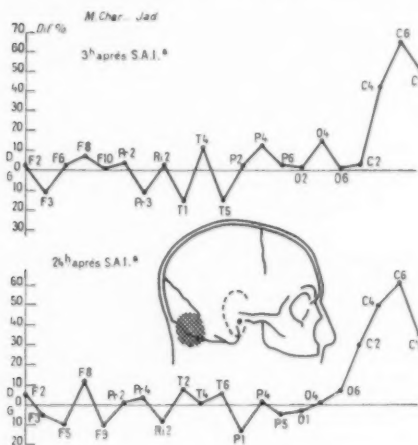


FIG. 7.

FIG. 7. — Foyer d'hyperactivité sous-occipital droit, précoce et net, typique de méningiome de la fosse cérébelleuse à droite.

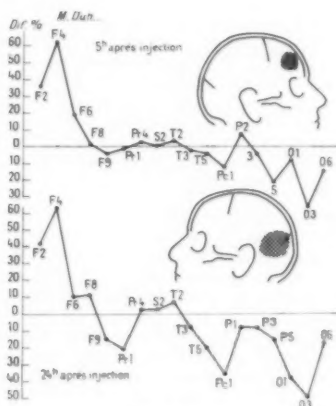


FIG. 8.

FIG. 8. — 1° Foyer radioactif occipital gauche, évoquant une tumeur maligne (opération : métastase); 2° Foyer frontal antérieur droit, du type méningiome (opération : méningiome).

aucun risque pour le malade, des informations d'une valeur comparable à celle des méthodes neuroradiologiques. Il fournit un guide sûr pour choisir le procédé de contraste le plus propre à identifier la lésion, il facilite l'interprétation des signes radiologiques. Enfin, il peut fournir des renseignements suffisamment complets pour permettre d'opérer certains malades en évitant les explorations radiologiques neurochirurgicales si elles se trouvent contre-indiquées par l'âge ou l'état vasculaire.

Résumé

Cent dix méningiomes ont été examinés par la gamma-encéphalographie. Les graphiques obtenus en employant la sérumalbumine radio-iodée et l'exploration au contact du crâne ont révélé dans 104 cas la présence d'un foyer radioactif de type tumoral dont le siège, sauf dans un cas, correspondait à la topographie lésionnelle (97 sur 100 loca-

lisations sus-tentorielles, 6 sur 9 sous-tentorielles). Trois méningiomes du jugum et trois de la fosse postérieure échappèrent à cette exploration.

Sur 86 foyers, ceux des récidives étant mis à part, 59 présentaient des caractères de précocité, de netteté et d'intensité particuliers aux G.E.G. de méningiomes, qui firent évoquer ce diagnostic histologique dans les conclusions de l'examen. L'aspect de ces foyers, bien que non pathognomonique, est assez typique pour avoir orienté vers la nature de la tumeur dans 25 cas sur 31, où l'angiographie n'avait pu la préciser. Les erreurs d'interprétation étiologique ont figuré dans la proportion de 8,5 p. 100 contre 65 p. 100 de réponses correctes.

La gamma-encéphalographie est devenue une méthode d'un intérêt pratique puissant pour le diagnostic des méningiomes ; hormis quelques localisations profondes d'accès difficile, non seulement elle les décèle et les situe dans l'espace intracranien, mais elle permet, dans plus de la moitié des cas, d'en reconnaître la nature. Sa contribution, jointe aux résultats des investigations neuro-radiologiques et aux données cliniques, augmente d'une façon sensible le nombre d'exemples où le neuro-chirurgien peut intervenir avec un diagnostic préopératoire complet.

SUMMARY

A total of 110 cases of intracranial meningiomas were examined by the « contact method » after an intravenous injection of radio-active human serum albumin. The interpretation was made by means of graphic curves. In 104 cases, a focal disturbance of the curve was found, corresponding to the exact topographic lesion in 103 cases. 97 cases into 100 supratentorial, 6 cases into 9 infratentorial localizations.

In 86 cases with positives results (the cases of recurrence not included), the focus was characterised by the special G.E.G. signs of meningiomas, e. g. : early appearance and sharp limitation of the local hyperactivity. By means of these characteristics, in 25 cases among 31, in which the cerebral angiography have failed to give a precise information regarding the histological nature of the lesion, the definite diagnosis of a meningioma was able. The interpretation of the graphic curves by the etiological point of view, was erroneous in 8,5 p. 100, and correct in 65 p. 100 of the total number of cases.

We think that the gamma-encephalography is, at the present moment, a method of important practical interest, able to confirme, — except of some cases of deep localization where the approach is really difficult —, not only the existence and the exact localization of the tumour, but also, in more than the half of the cases, their histological type.

BIBLIOGRAPHIE

1. BENDER (M. A.) et BLAU (M.). Photoscanning. *Medical Radioisotopes Scanning*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1959, pp. 31-40.
2. L'ANJOL (T.). *Diagnostic de lésions intracraniennes par les Radio-isotopes. Gamma-encéphalographie*. Masson et Cie, Paris, 1959.
3. L'ANJOL (T.) et PERTUISSET (B.). *Diagnostic des récidives de tumeurs intracraniennes par la Gamma-encéphalographie*. Étude de 200 cas. Présentation à la réunion de la Société de Neuro-Chirurgie, le 5 décembre 1961 (à l'impression).
4. REID (W. B.) et JOHNS (H. E.). An automatic brain scanner. *Int. J. Appl. Radiation and Isotopes*, 1958, v. 3, n° 1, pp. 1 à 7.
5. SWEET (W. H.) et BROWNELL (G.). Localization of Intracranial Lesions by Scanning with Positron-emitting Arsenic. *J.A.M.A.*, 1955, vol. 157, n° 14, pp. 1183-1188.

Leucoencéphalite sclérosante subaiguë à évolution foudroyante

par

B. BORNSTEIN, U. SANDBANK *, M. TAMIR et J. BREHAM

(Israël)

La leucoencéphalite sclérosante subaiguë (L.S.S.), qui a été décrite pour la première fois par L. van Bogaert et J. de Busscher en 1939 et d'une manière plus détaillée par van Bogaert (1) en 1945, a été reconnue comme une entité nosologique bien définie. Ce fait est confirmé dans les nombreux travaux publiés à ce sujet dans toutes les parties du monde. Si, malgré cela, nous nous sommes décidés à publier ces quelques observations, ce n'est pas dans le but d'ajouter encore un cas à la littérature déjà nombreuse, mais plutôt afin de mettre en évidence les points suivants :

a) Ceci est le premier cas décrit en Israël (un cas de L.S.S. a été présenté à l'Association d'Anatomie Pathologique en 1959, mais rien n'a été publié à cette occasion).

b) L'évolution de la maladie a été foudroyante et n'a duré que deux mois. Quoique des cas avec une évolution aussi foudroyante aient déjà été décrits précédemment, il y avait ceci de particulier chez notre malade, que toute la symptomatologie ainsi que le tableau clinique de la L.S.S. étaient complètement développés dès la troisième semaine. A partir de la troisième semaine et jusqu'à la fin, le malade est resté dans un état de stupeur akinétique. La symptomatologie clinique n'était pas différente de celle des cas décrits auparavant, si ce n'est par l'apparition à partir de la deuxième semaine d'une température allant jusqu'à 40° ; cette fièvre, qui n'a pas pu être expliquée, n'a pas réagi au traitement par divers antibiotiques.

Parmi les signes cliniques particuliers à notre cas, soulignons l'hypertension artérielle pendant toute la durée de la maladie.

Comme dans les cas déjà décrits, il y avait les modifications du L.C.-R et les anomalies de l'E.E.G. caractéristiques de la maladie.

L'inoculation au cobaye et les différentes recherches pour virus sont restées négatives. L'examen anatomopathologique a révélé un grand nombre d'inclusions intracellulaires, et ceci confirme notre opinion que le Inclusion Bodies Encephalitis et la L.S.S. ne sont qu'une seule et même maladie. En présence de cas à évolution foudroyante, nous pouvons, nous semble-t-il, conclure à l'existence, en plus de la forme subaiguë, de cas à évolution plus rapide.

PRÉSENTATION DU CAS.

Un enfant de 12 ans et demi, est entré dans le service le 21-11-1960 et est décédé le 22-1-1961.

Enfant unique, né en Israël ; poids à la naissance : 3,5 kg ; a eu les maladies d'enfants habituelles, sans complications. Depuis son jeune âge, il souffre d'instabilité émotionnelle, due à des conflits familiaux. Toutefois, il n'a pas éprouvé de difficultés à l'école, et son comportement était normal.

Maladie actuelle : trois semaines avant son admission dans le service, on soupçonne une crise d'appendicite aiguë, se manifestant par des douleurs abdominales et des vomissements (ce diagnostic n'a pas été confirmé par la suite). Une semaine avant son hospitalisation, il commence à se plaindre de céphalées et à éprouver des difficultés à se concentrer sur ses leçons. Il dit à son maître : « Je ne sais pas ce qui m'arrive. » A cette époque, l'examen psychologique n'a rien révélé de particulier, mais on remarque un état de dépression et des vomissements.

Deux jours avant son admission, il devient apathique, faisant ses besoins (urine et selles) dans son lit sans pouvoir l'expliquer. En même temps apparaissent des troubles de la parole du type dysarthrie. On constate déjà un manque de coordination dans les mouvements des membres supérieurs et l'enfant est incapable de retenir des objets dans les mains. Le tracé de l'E.E.G. établi un jour avant son admission, montre une dysrythmie diffuse généralisée.

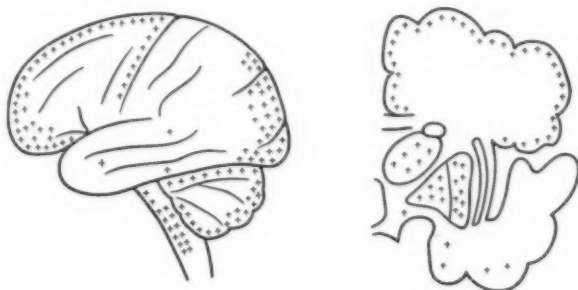


TABLEAU I.

A son entrée dans le service, l'enfant est maigre et parle lentement, s'arrêtant longuement après chaque mot. Le visage est inexpressif. Par instants, on perçoit un tremblement et des changements du tonus des membres supérieurs, qui passent d'un hypertonus à un hypotonus.

On observe l'existence du réflexe de succion : le simple attouchement des lèvres ou des joues est suffisant pour déclencher ce réflexe. Les réflexes ostéotendineux sont plus vifs du côté droit.

Le deuxième jour de son hospitalisation, il ne répond pas aux questions qui lui sont posées, le regard est vitreux, les mouvements lents ; mouvements myocloniques disséminés, même au niveau des paupières ; par instants, rire spasmodique. Si l'on réussit à le faire parler, le débit est lent, saccadé, difficilement compréhensible ; les réponses sont incohérentes. En plus du réflexe de succion, apparaît également le réflexe de préhension du côté droit. Les anomalies du tonus musculaire se manifestent aux membres supérieurs et inférieurs, caractérisées par l'élévation du tonus suivie du relâchement complet des muscles. Il n'y a pas de signes d'atteinte du faisceau pyramidal.

Le cinquième jour de son hospitalisation, l'enfant est somnolent, réagit pendant quelques secondes, puis retombe à nouveau dans un état de stupeur. L'amplitude des mouvements myocloniques augmente, soit au niveau des membres, soit au niveau des autres muscles du corps. Les décharges myocloniques peuvent être provoquées par une excitation auditive et mécanique. Incontinence sphinctérienne.

Le dixième jour de son hospitalisation, il reste couché les yeux ouverts. On peut difficilement obtenir le réflexe cochléo-palpébral. Le réflexe cornéen est faible. Par moments, éclats de rire spasmodique. Les mouvements myocloniques apparaissent toutes les 4-5 secondes, même pendant le sommeil, de jour comme de nuit. A cette période se manifestent des mouvements de torsion dans la partie droite du corps. L'enfant se retourne à un rythme rapide d'un côté à l'autre, et l'on constate déjà une lordose de la colonne vertébrale.

Au début de la troisième semaine, la fièvre apparaît et monte jusqu'à 38°, parfois jusqu'à 40°. La température restera supérieure à 38° jusqu'au jour de la mort.

A la fin de la troisième semaine, l'enfant ne répond plus. Il est couché les yeux ouverts, ne réagit plus aux excitations diverses, même pas aux piqûres, n'avale pas, ne se retourne pas. Les mouvements involontaires, du type myoclonie et torsion, persistent. Un matin on découvre du sang sur ses lèvres et une blessure à la langue, signes qui font penser que le malade a eu une crise de convulsions pendant la nuit. La crise réapparaît le lendemain, et en présence de troubles respiratoires on pratique une trachéotomie. On le nourrit au moyen d'une sonde gastrique et on place une sonde fixe dans la vessie. Le tableau d'« akinetic stupor » persiste jusqu'au jour de la mort qui survient pendant la huitième semaine.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

L. C.-R. : examen pratiqué le quatrième jour après son entrée dans le service : 5/3 cellules, albumines 27 mg p. 100, glucose 37 mg p. 100, NaCl 661 mg p. 100, Pandy négatif, Mastix : 535310 ; examen pratiqué le 25^e jour de son hospitalisation : 2/3 cellules, albumines 34 mg p. 100, glucose 90 mg p. 100, NaCl 696 mg p. 100, Mastix : 45310.

Culture des virus sur tissu : négative.

Inoculation à la souris : négative.

Examen chimique du sang : glucose 115 mg p. 100, urée 33 mg p. 100, leucocytes 8.000-10.800 mm avec augmentation des polynucléaires.

Fonctions hépatiques : Thymol, Céphaline, Takata-Ara : négatives.

Cholestérol 178 mg p. 100, phosphatase alcaline 4,4 U.B., Weltman 5, Protéines totales 7,32 g p. 100, albumines 4,82 g p. 100, globulines 2,50 g p. 100 ; Transaminase 30 U.

Fond de l'œil : au début de l'hospitalisation : sans caractéristiques particulières. ; deuxième semaine : congestion veineuse, sans pulsation veineuse, léger flou du F.O. d.d.c. On n'a pu pratiquer l'examen de confrontation.

E.C.G. : sans caractéristiques particulières.

E.E.G.

I. — 18-11-60 : Le tracé montre un fond irrégulier avec un alpha de 9-8 c/s perturbé d'une manière périodique par un complexe plus ou moins stéréotypique des ondes lentes d'une haute amplitude. Ces complexes apparaissent généralement à un intervalle de 6 secondes, parfois de 4 ou 8 secondes. Ils sont généralisés et bisynchrones, avec de légères variations dans les différentes régions du cerveau, mais de caractère identique dans les lobes homologues des deux côtés. Le complexe qui dure en général jusqu'à une seconde est composé de quelques ondes delta d'une haute amplitude (200 microvolts) et de quelques ondes aiguës d'une amplitude variable.

II. — 2-12-60 : Le tracé a changé de caractère ; il est plus stable, en raison de la lenteur des rythmes delta qui s'enregistrent presque continuellement dans les deux parties antérieures. Dans les parties postérieures, on peut encore distinguer le rythme alpha. Malgré la perturbation généralisée, causée par l'activité lente et permanente, on peut observer des complexes de forme et fréquence similaires aux complexes du tracé précédent.

III. — 25-12-60 : Nouveau changement du caractère du tracé. Cette fois, on n'enregistre aucun complexe périodique. L'activité est constituée par des rythmes appartenant à la bande des fréquences alpha et thêta. Une activité lente irrégulière delta (1/2 — 2 c/s) d'une haute amplitude apparaît presque régulièrement des deux côtés, accentuée surtout dans la région frontale droite.

Tension artérielle : au début : 120/80. Au septième jour, on décèle une hypertension artérielle de 160/110 avec des ondulations entre 190/110-220/90.

Radiographie du thorax : sans caractéristiques particulières.

En résumant l'évolution clinique, soulignons les points suivants :

- a) le début brutal avec douleurs abdominales et vomissements ;
- b) troubles du comportement avec émission des selles et urine dans le lit ;
- c) mouvements involontaires du type myoclonique et spasmes de torsion ;
- d) réflexes primitifs du type succion et préhension ;

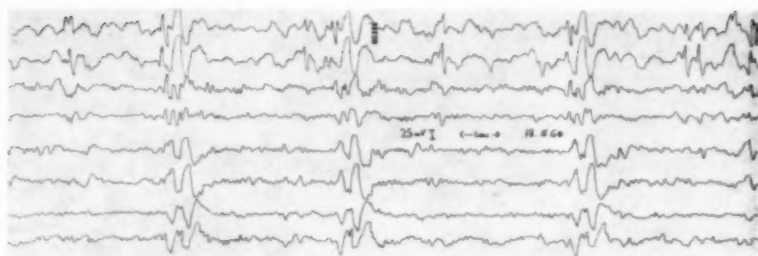


FIG. 1 a.

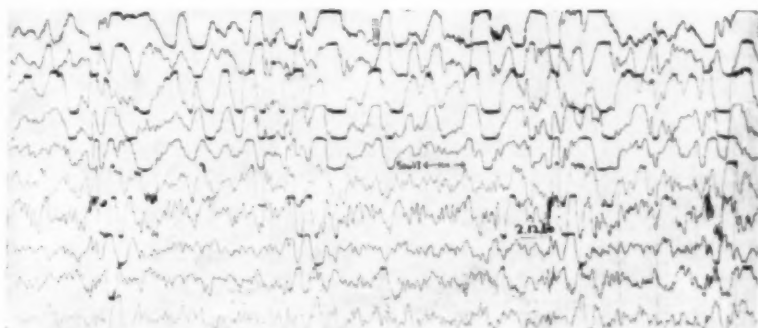


FIG. 1 b.

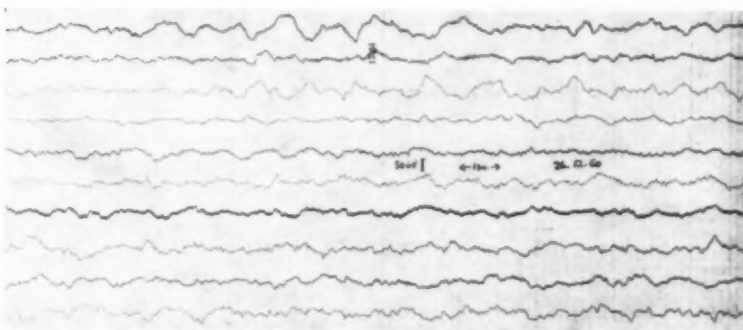


FIG. 1 c.

- e) troubles de la parole, mutisme ;
- f) apparition rapide de signes d'inconscience ;
- g) deux crises de convulsions ;
- h) modifications du L. C.-R. et de l'E.E.G. ;
- i) élévation de la tension artérielle.

Il faut remarquer que tous les symptômes constituant le tableau de la maladie étaient déjà présents à la fin de la troisième semaine, et ce n'est que grâce à la trachéotomie et à l'alimentation artificielle que l'enfant est resté en vie pendant six semaines.

Des cas analogues ont déjà été décrits dans l'abondante littérature qui traite de ce sujet, et nous ne désirons pas y revenir. Dans le premier cas de Foley et Williams (4), qui se rapportait à un enfant de 10 ans, l'évolution de la maladie a duré 26 semaines et était accompagnée de périodes d'hypertension artérielle. Dans leur quatrième cas, toute la durée de la maladie était de six semaines. Dans notre cas, nous n'avons pu, contrairement à la plupart des auteurs, fixer avec précision les différents stades de l'évolution de la maladie ; en effet, les symptômes qui se manifestent habituellement au troisième et dernier stade de la maladie étaient déjà présents, dans notre cas, dès la première semaine. Les symptômes extrapyramidaux ont marqué le début du tableau clinique et ont persisté jusqu'à la fin. Dans notre cas, il est difficile de parler de démence, parce qu'un état de mutisme complet existait déjà au début de la troisième semaine et qu'il n'était pas possible d'établir un contact avec le malade. Il est évident que les signes cliniques se sont superposés l'un sur l'autre dans un laps de temps très limité.

Examen anatomo-pathologique

1. L'examen macroscopique du cerveau n'a pas montré de modifications.
2. Examen microscopique.

LES MÉNINGES.

Les méninges examinées sont minces et, à quelques endroits seulement, en particulier dans la profondeur des sillons, d'infimes infiltrations, constituées par quelques lymphocytes et monocytes, sont constatées. Les vaisseaux des méninges sont normaux et aucune relation entre les infiltrations et ces vaisseaux n'a pu être découverte.

LE CORTEX.

Des coupes de l'écorce cérébrale dans les lobes frontaux, occipitaux et temporaux des deux côtés, montrent partout le même processus, quoique d'intensité différente. La structure architecturale de l'écorce est presque entièrement transformée (fig. 2). Cette modification est due d'une part à la disparition plus ou moins complète des neurones, et d'autre part à la prolifération marquée de l'astroglie. Les neurones se trouvent à différents stades de dégénérescence qui se manifeste par la disparition de la substance de Nissl, la rétraction et l'homogénéisation du cytoplasme. Tandis que la couche I n'est presque pas atteinte, la couche II l'est légèrement et les couches III-IV sont très touchées. Une grande partie des neurones montrent à l'intérieur du noyau des inclusions de grandeur différente (fig. 3). Certaines de ces inclusions ont la dimension d'une hématie, elles sont entourées d'un halo clair, et la chromatine est repoussée vers la périphérie. Dans d'autres cellules, les inclusions remplissent tout le noyau et sont entourées par les restes de la membrane nucléaire, légèrement épaissie et irrégulière. Ces inclusions sont éosinophiles, sensibles à l'hématéine et à l'éosine, homogènes, rondes ou ovales, avec des contours bien délimités. A la coloration à la phloxine (selon Lendrum), elles varient du rose au rouge foncé ; la coloration de Feulgen est négative. La distribution des inclusions figure au tableau I.

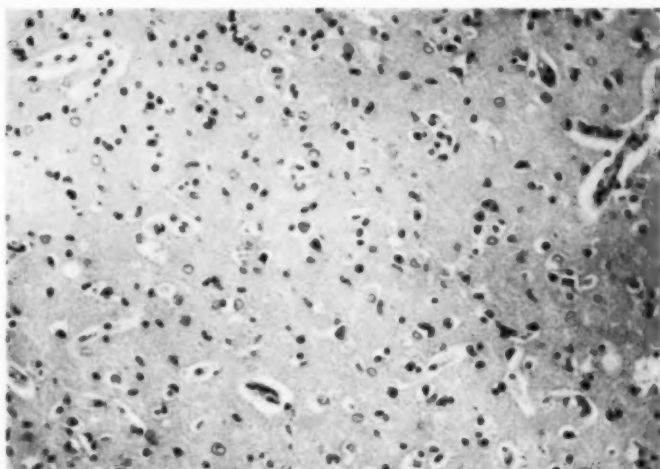


FIG. 2.

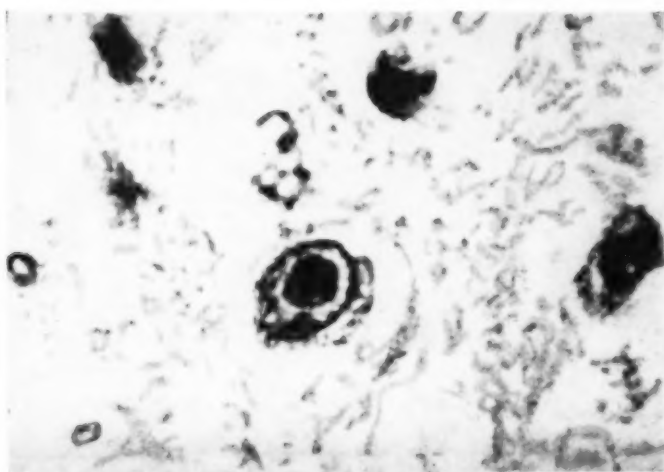


FIG. 3.

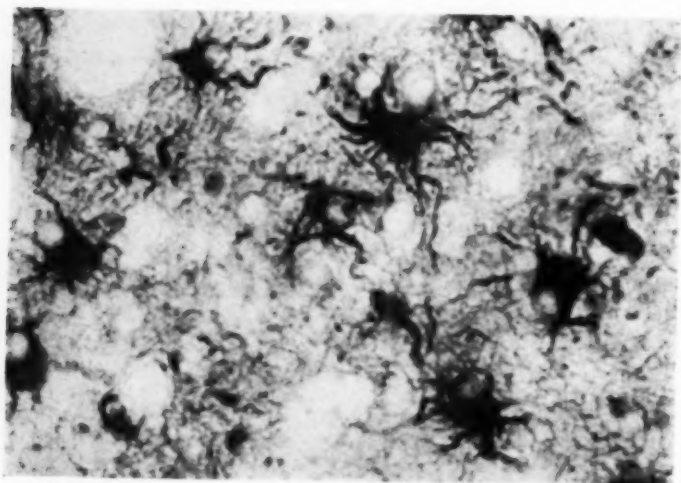


FIG. 4.

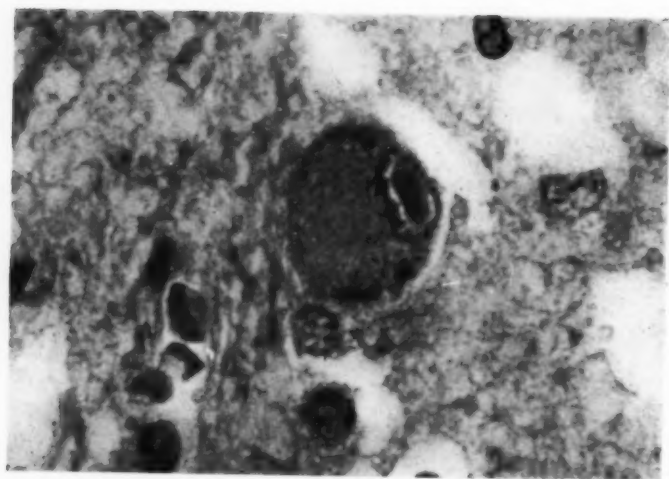


FIG. 5.

La prolifération de l'astroglie au niveau de l'écorce est très marquée. La coloration de Holzer et de Cajal gold chloride démontre la présence d'astrocytes qui sont en grande partie hypertrophiés (fig. 4).

Par la coloration des neurofibrilles (selon Bielschowski), on constate au niveau de l'écorce frontale des neurones présentant la dégénérescence neurofibrillaire du type Alzheimer. Ces modifications sont toutefois peu marquées. Dans quelques neurones, on trouve, en plus des inclusions intranucléaires, des inclusions intracytoplasmique (fig. 5). Ces dernières sont plus petites que les inclusions intranucléaires, leur nombre variant de 1 à 5 par cellule, et elles sont localisées à la périphérie. A la coloration à l'hématine et à l'éosine, elles sont éosinophiles et homogènes, et leurs limites sont imprécises comme celles du noyau. Elles ne sont pas sensibles à la phloxine et réagissent négativement à la coloration de Feulgen. Dans la région de la corne d'Ammon, le nombre de neurones de la fascia dentate n'a pas changé et ils sont normaux. Le bord extrême de la « lamina terminalis » et le secteur de Sommer montrent une diminution marquée du nombre de neurones, avec augmentation de la neuroglie, mais on n'a pas trouvé d'inclusions dans les neurones.

Les vaisseaux de l'écorce sont normaux et à quelques endroits seulement on constate une légère infiltration périvasculaire, consistant en lymphocytes et plasmocytes.

Le nombre de cellules dans ces infiltrations ne dépasse pas 15-20. On ne constate pas de modifications pathologiques dans les parois des vaisseaux. A la coloration à la myéline, on remarque la disparition presque complète du système radiaire et la disparition du système tangentiel. Ces modifications sont surtout marquées dans les couches II-III, tandis que dans les autres couches il reste encore des vestiges de ces systèmes.

Aux endroits où le système fibrillaire a disparu, on constate la présence de nombreux corps granulo-graisseux, qui contiennent les produits de la dégénérescence de la myéline (fig. 7).

Dans ces mêmes régions, on note aussi une prolifération diffuse de la microglie, dont une partie se présente sous forme de cellules-bâtonnets et une partie sous forme de corps granulo-graisseux (fig. 6).

Au niveau de l'écorce, la coloration pour neurofibrilles d'après Bielschowski ne donne pas de modifications pathologiques.

SUBSTANCE BLANCHE.

La substance blanche des hémisphères montre une prolifération cellulaire. Le nombre des cellules de l'oligodendrogliose est normal, mais dans quelques-unes parmi elles, surtout dans la couche sous-corticale, on constate des inclusions qui remplissent tout le noyau. La prolifération cellulaire résulte de la multiplication de l'astroglie, qui se compose en partie de grands astrocytes fibrillaires avec de nombreux processus, facilement identifiables à la coloration à l'hématine et à l'éosine (fig. 8). A la coloration à la myéline, la substance blanche présente un aspect non homogène. La plus grande partie de la myéline prend une coloration normale, mais par endroits on constate des zones colorées en gris clair et des zones de démyélinisation complète. Cependant, la transition entre la myéline normale et ces plaques grises n'est pas du tout nette (fig. 9).

A la coloration des graisses (Soudan III), on constate dans quelques endroits des gouttes soudanophiles disséminées dans la substance blanche et en partie localisées autour des vaisseaux (fig. 10). La coloration de la microglie montre une prolifération importante des cellules de la microglie, soit diffuse soit localisée autour des vaisseaux.

LES GANGLIONS DE LA BASE.

Ils montrent des modifications identiques à celles qui ont été constatées au niveau de l'écorce, caractérisées par la disparition partielle des neurones, par la présence de neurones avec des signes de dégénérescence à des stades différents, la formation d'inclusions à l'intérieur des noyaux et la prolifération des astrocytes. Ces modifications sont marquées au niveau de la couche optique et sont moins importantes au niveau du pallidum et du striatum.

CERVELET.

La couche moléculaire de l'écorce ne présente pas de modifications. Dans quelques cellules de Purkinje, à l'intérieur du noyau, on constate des inclusions identiques par la forme et la structure à celles que nous avons décrites ci-dessus (fig. 11). A certains endroits, les cellules de Purkinje on disparaît et l'on voit une prolifération marquée de la couche gliale de Bergmann. La couche granulaire est normale, mais on trouve à l'intérieur des astrocytes hypertrophiés disséminés. De même, au niveau du noyau dentelé, on constate la disparition des cellules nerveuses et dans quelques neurones on décèle des inclusions.

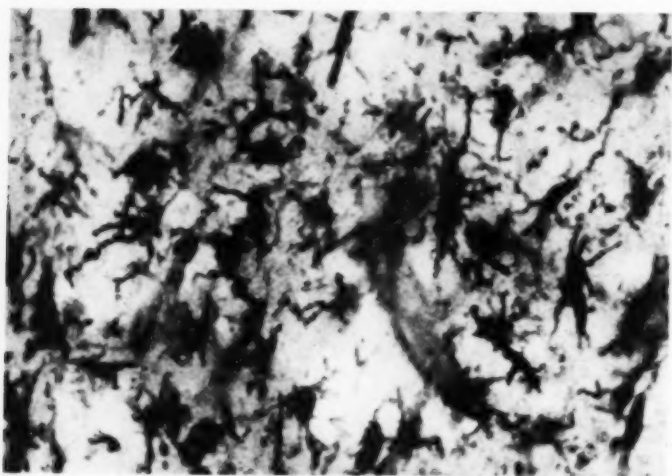


FIG. 6.

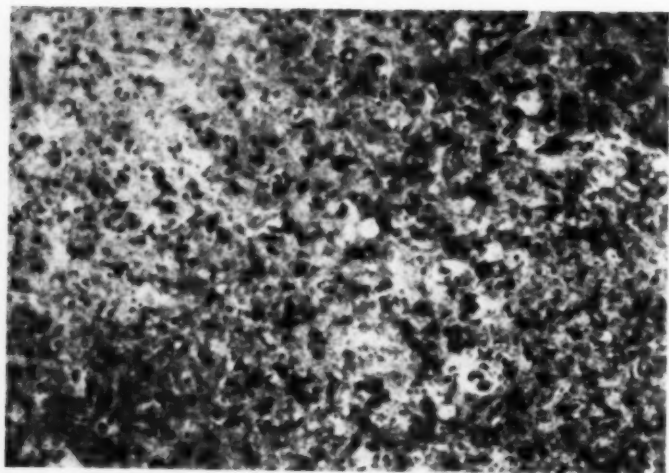


FIG. 7.

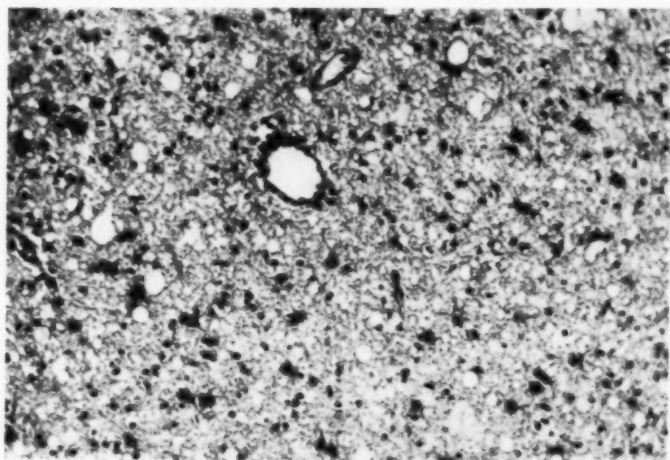


FIG. 8.



FIG. 9.

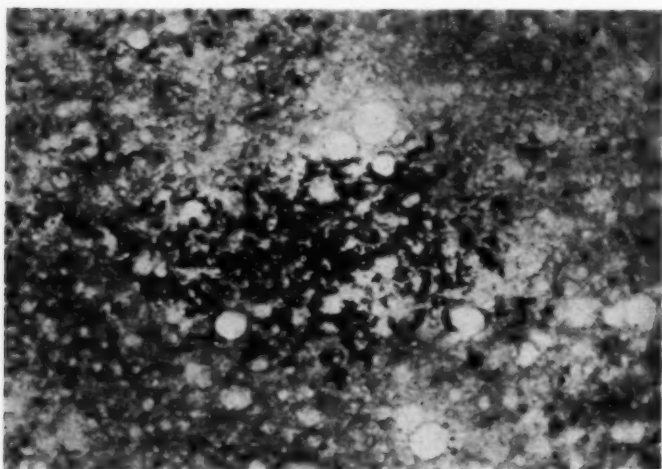


FIG. 10.

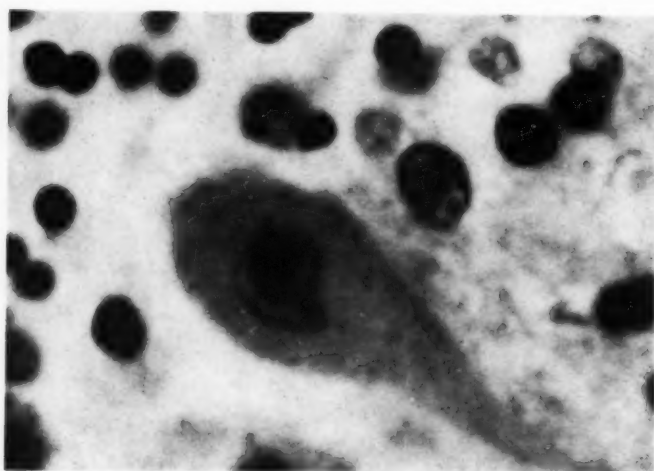


FIG. 11.

HYPOTHALAMUS ET NOYAU SOUS-THALAMIQUE.

Au niveau de la « substantia nigra » ainsi qu'à celui du noyau rouge, on trouve des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques, identiques à celles qui ont été constatées dans les autres parties du cerveau. En plus, on remarque des formes particulières de dégénérescence, surtout au niveau de la « substantia nigra », qui se manifestent par la disparition des noyaux et de la substance de Nissl, l'homogénéisation du cytoplasme et la concentration du pigment mélanine en forme d'anneau à la périphérie de la cellule (fig. 12).

PONS.

Au niveau des noyaux du pons, on constate des modifications semblables à celles déjà décrites. Autour des vaisseaux, on trouve des infiltrations de cellules lymphocytaires.

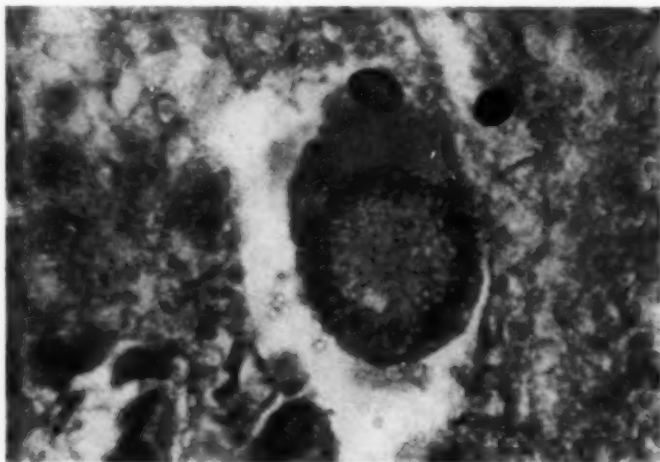


FIG. 12.

BULBE.

Les noyaux pontins ont montré des lésions semblables à celles qui ont été décrites ci-dessus.
La moelle épinière n'a pas été examinée.

Discussion

Notre cas ne sort pas du cadre des cas déjà décrits, ni par son développement clinique ni par le caractère des lésions anatomo-pathologiques. Il semble important de donner des détails précis sur l'évolution foudroyante de la maladie, la superposition des signes cliniques étant tellement rapide qu'à partir de la troisième semaine le tableau clinique est déjà complet.

Les signes pyramidaux, extrapyramidaux, les troubles du comportement et de la

parole, qui après un laps de temps très court entraînent la destruction complète de la personnalité, montrent que tout le S.N.C. a participé au processus morbide.

Les modifications anatomo-pathologiques, elles aussi, sont analogues à celles que l'on rencontre dans la littérature. Dans le cas décrit ici, presque tout le S.N.C. était riche en inclusions, qui ont été décélées surtout dans les neurones et dans l'oligodendrogliose. La plupart des auteurs soulignent le fait que la recherche des inclusions demande un effort spécial. Mais dans notre cas, contrairement aux cas décrits, il n'y avait presque pas de coupe histologique prise du cortex qui fut libre de ces inclusions. Il semble que les lobes occipitaux et le mésencéphalon étaient les régions les plus atteintes. Nous pensons qu'il existe un rapport entre l'abondance des inclusions d'une part et l'évolution foudroyante de la maladie de l'autre.

L'étiologie encore obscure de la maladie n'est pas éclaircie par la présence d'un si grand nombre d'inclusions. Nous avons déjà noté que ces inclusions étaient négatives à la réaction de Feulgen. D'après Wolman (8), la présence d'inclusions Feulgen négatives ne peut exclure la possibilité de leur origine virale. Quoique les inoculations aux animaux du laboratoire et sur cultures de tissus soient restées négatives, Pelc, Perrier et Quersin-Thiry (7) ont montré que l'agent pathogène de l'encéphalite subaiguë semble avoir été transmis au singe.

Des inclusions ont également été trouvées dans les cellules de Purkinje dans le cervelet, localisation qui a aussi été constatée par Van Buren (2).

Dans l'écorce frontale, nous avons constaté la dégénérescence neurofibrillaire du type Alzheimer. Ce genre de lésions a également été décrit par Malamud (6), Krucke (5) et Corsellis (3), mais dans les cas cités, la durée de l'évolution clinique était plus longue — plus d'un an.

Nous tenons à remercier le Pr J. Casper, Chef de l'Institut d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Beilinson, d'avoir mis ce cas à notre disposition.

(*Étude du Service de Neurologie de l'Hôpital Beilinson, Petah Tikva, et de l'Institut * d'Anatomie pathologique de l'Hôpital Kaplan, Rechowoth.*)

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN BOGAERT (L.). Une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1945, **8**, 3-4, 101-120.
2. VAN BUREN (J. M.). A case of subacute encephalitis studied by metallic methods. *J. Neuropatholog. Exper. Neurol.*, 1954, **13**, 230-236.
3. CORSELLIS (J. A. N.). Subacute sclerosing leucoencephalitis. A clinical and pathological report of two cases. *J. Mental Science*, 1951, **47**, 408, 570-583.
4. FOLEY (J.) et WILLIAMS (D.). Inclusion encephalitis and its relation to subacute sclerosing leucoencephalitis. *The Quart. J. Medicine*, 1953, **12**, 86, 157-194.
5. KRUCKE (W.). Ueber eine besondere Form der spontanen Encephalitis. *Der Nervenarzt*, 1957, **27**, 7, 289-301.
6. MALAMUD (N.), HAYMAKER (W.) et PINKERTON (H.). Inclusion encephalitis : with a clinicopathologic report of three cases. *Am. J. Path.*, 1950, **26**, 1, 133-153.
7. PELC (S.), PÉRIER (J. I.) et QUERSIN-THIRY (L.). Résultats expérimentaux obtenus dans l'encéphalite humaine, type encéphalite subaiguë à inclusions, leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. *Revue Neurologique*, 1958, **98**, 1, 1-24.
8. WOLMAN (M.). The nature of viral inclusion bodies and their differentiation from non-viral inclusions. *Experimenta*, 1955, **9**, 1, 22-28.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NEUROLOGIE

Séance du 9 novembre 1961

Présidence de M. M. DAVID

SOMMAIRE

<i>Notice nécrologique :</i>	
Georges GUILLAIN (1876-1961).....	444
<i>Communications :</i>	
P. CASTAIGNE, J. CAMBIER, H. P. CATHALA et P. AUGUSTIN. — Association chez plusieurs malades d'une même fratrie d'une maladie de Friedreich et d'un syndrome parkinsonien.....	452
P. CASTAIGNE, F. LHERMITTE, R. ESCOURROLLE, M ^{me} MARTIN et J. L. BINET. — Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>)...	454
H. HÉCAEN et R. ANGELERGUES. — Topographie lésionnelle et symptomatologie clinique : analyse de 280 cas de lésions rétro-rolandiques unilatérales vérifiées chirurgicalement ou anatomiquement	450
J. MARIE, A. HENNEQUET, G. LYON, P. DEBRIS et J. C. LE BALLE. — La pyridoxino-dépendance, maladie métabolique s'exprimant par des crises convulsives pyridoxino-sensibles. Première observation familiale (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>).....	454
P. NAYRAC, M. LINQUETTE, P. GRAUX et M ^{me} MEUNIER. — Maladie de Fahr avec syndrome polyendocrinien.....	448
M ^{me} T. PLANIOL et O. BETTI. — Diagnostic des méningiomes intracrâniens par la gamma-encéphalographie (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>)	455
J. SCHMITT, P. TRIDON et M. LAXENAIRE. — Ataxie-télangiectasies (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>)	455
St. THIEFFRY, M. ARTHUIS, J. AICARDI et G. LYON. — L'ataxie-télangiectasie (7 observations personnelles) (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>).....	455
P. WAROT, P. GALIBERT, M ^{me} S. MEIGNIE, J. M. DELANDTSHEER et H. PETIT. — Mycose cérébrale à symptomatologie tumorale (paraît en mémoire original dans la <i>Revue Neurologique</i>).....	455

NOTICE NÉCROLOGIQUE

Georges GUILLAIN (1876-1961)

Après la disparition de Jean Lhermitte, aucune mort ne pouvait atteindre plus douloureusement la Société Française de Neurologie que celle du *Pr* Georges Guillain. Mais sa personnalité dépasse le cadre de notre Compagnie et, à son propos, on peut affirmer que toute la Neurologie mondiale est en deuil.

Dans un précédent numéro de la *Revue Neurologique*, ses amis et ses élèves du Comité lui ont apporté leur hommage : ils ont dit ce qu'a perdu la Médecine de notre pays avec un maître qui alliait tant de savoir à tant de bon sens, un clinicien aussi parfait et un savant aussi rigoureux, un homme dont la vie a été un modèle de droiture, un grand Chef d'École à la postérité imposante par le nombre et la qualité. Sans compter les disparus et les moins favorisés par les concours, cette École est actuellement représentée par huit professeurs et douze médecins des hôpitaux.

Si je n'ai pas eu l'honneur d'être l'élève de Georges Guillain et si je ne l'ai pas connu de manière intime, son œuvre m'est familière et, à travers les confidences et les souvenirs de ses collaborateurs, il me sera peut-être possible de retrouver l'homme véritable. Mes trois prédécesseurs directs à cette Présidence : Raymond Garcin, Pierre Mollaret, Jacques Decourt, et mon successeur de demain, Robert Thurel, sont tous les quatre mes amis des jours anciens et comptent parmi les meilleurs représentants de la Chaire de Clinique des Maladies du Système Nerveux que Guillain occupa, à la Salpêtrière, de 1923 à 1947.

Né à Rouen, le 3 mars 1876, d'une double hérédité normande et dans un milieu de grande bourgeoisie, il ne comptait pas de médecin parmi ses ancêtres et rien ne laissait prévoir cette vocation toute spontanée. Très bien doué, méthodique, tenace, grand laborieux sans jamais donner l'impression de l'effort, il aurait certainement réussi dans n'importe quelle autre carrière. Son ascension médicale, constante, toujours méritée, est d'un développement harmonieux. Il accède rapidement à l'Internat, à 22 ans, le premier d'une promotion qui comptait pourtant des hommes comme Lœper, Chifoliau, Jean Sicard et Pierre Duval, son meilleur ami. Interne de Tillaux, de Landouzy, de Fulgence Raymond qui l'initie à la neurologie, il termine sa quatrième année chez Pierre Marie où il opte définitivement pour la discipline qu'il doit illustrer.

Chef de Clinique à Sainte-Anne chez Joffroy, puis à la Salpêtrière chez Raymond, il est à 30 ans médecin des hôpitaux ; agrégé 4 ans plus tard. Entre temps, il s'était allié à une grande famille médicale en épousant la fille du *Pr* Chauffard, petite-fille du *Dr* Bucquoy, l'un et l'autre seigneurs de la médecine de leur temps et qui lui apprirent, comme il l'a rappelé lui-même, « ce qu'est une vie de travail et de conscience professionnelle ».

Jusqu'en 1914, il est l'assistant de Pierre Marie, accumulant avec lui de nombreuses publications, beaucoup d'une grande originalité. La guerre, qu'il fait entièrement aux Armées, n'arrête pas son essor neurologique. Il y rencontre Jean-Alexandre Barré et, parmi bien d'autres études mémorables, réunies plus tard sous le titre : *Travaux Neurologiques de guerre*, ils individualisent ensemble le syndrome qui deviendra celui de Guillain-Barré, classique en quelques années.

De 1919 à 1923, on le retrouve Chef de Service à l'Hôpital de la Charité où il a pour internes Théophile Alajouanine et Paul Léchelle. C'est avec celui-ci et Guy Laroche qu'il

va mettre au point la réaction du benjoin colloïdal dans le liquide céphalo-rachidien, précieuse et précieuse découverte utilisée aujourd'hui dans les laboratoires du monde entier.

Une séance entière de notre société serait nécessaire pour parcourir — et encore à la hâte — toute son œuvre scientifique, tant celle-ci est vaste, variée, abondant tous les chapitres de la neurologie sans négliger des aperçus ingénieux sur la pathologie générale. Les huit volumes compacts des *Études Neurologiques*, publiés sous le monogramme de la Salpêtrière, n'en contiennent qu'une partie.

Je me bornerai à rappeler les titres les plus considérables :

La contribution de Georges Guillain à la séméiologie des réflexes a été très importante : qu'il s'agisse du réflexe naso-palpébral, du médio-pubien, du médio-plantair, des tibio et péronéo-postérieurs, du réflexe controlatéral de flexion dans les méningites, — la manœuvre s'avère toujours facile et d'une application immédiatement pratique.

Son syndrome du carrefour hypothalamique, décrit avec Alajouanine, est d'un observateur pénétrant. Ses multiples recherches sur la sclérose en plaques, sur l'encéphalite épidémique, sur les atrophies cérébelleuses et les rigidités d'origine olivaire demeurent fixées dans la mémoire des neurologistes.

Avec Garcin on lui doit le syndrome paralytique unilatéral des nerfs craniens ; avec Mollaret, de nombreux mémoires sur la maladie de Friedreich, sur le syndrome myoclonique du tronc cérébral, sur les polio-encéphalites et les spasmes de torsion ; avec Noël Péron et Ivan Bertrand, la description du syndrome de l'artère cérébelleuse supérieure.

On ne doit pas oublier les ouvrages didactiques : une *Anatomie topographique du système nerveux central*, en collaboration avec Ivan Bertrand ; avec ce dernier et Gruner, un volume sur les gliomes infiltrés du tronc cérébral qui fait autorité ; avec Mollaret une étude d'ensemble sur l'encéphalite épidémique. La pathologie du mésocéphale, rédigée avec Alajouanine en 1935, dans le *Traité de Médecine* de Roger, Widal et Teissier, demeure d'une élégante clarté sur un sujet particulièrement ardu.

L'œuvre de l'historien enfin n'est pas négligeable. Il est l'auteur d'une très vivante plaquette sur Duchenne de Boulogne et, avec Pierre Mathieu, d'une pittoresque monographie sur la Salpêtrière, introuvable depuis longtemps en librairie et dont les curieux du vieux Paris recherchent les exemplaires, devenus rarissimes. Au soir de sa vie, à 80 ans, il publie un livre sur l'œuvre et la vie de Charcot qui aura le privilège d'une version en langue anglaise aux États-Unis.

Polyglotte, parlant couramment l'anglais et le français, grand voyageur, Georges Guillain possédait une culture générale de haute classe qu'il s'agisse de littérature, d'histoire, de philosophie ou de beaux-arts. Sa collection personnelle de gravures et de dessins de l'époque classique faisait l'admiration de tous ses visiteurs et suscitait l'envie de beaucoup.

Chacune de ses publications était l'objet d'une très méticuleuse mise au point. Il ne délayait jamais sa pensée. Ses collaborateurs se rappellent le soin et la minutie avec lesquels il rédigeait ses communications ou colligeait, dans les plus infimes détails, celles dues à la plume de ses élèves. Ce Normand, comme son compatriote Fontenelle, refusait de courir à la cause en passant par-dessus la vérité du fait. Il n'avancait jamais rien qu'il ne fût en mesure de prouver ; et ses réticences étaient toujours extrêmes à propos d'une observation clinique pour laquelle manquait l'appui de la constatation anatomique.

Son enseignement oral était à l'image de son œuvre écrite. Ses cours, au vieil amphithéâtre Charcot, d'une langue sobre et chatiée, se voulaient compréhensibles pour tous. Mais c'est le mardi matin, dans ses examens cliniques de la fameuse Consultation de la Porte, qu'il donnait toute sa mesure. Il s'agissait en général de malades venus consulter pour la première fois et sans grand dossier médical. Après un interrogatoire méthodique qui dégagait vite l'essentiel sous le fatras verbal du patient, avec des gestes simples et précis, parfois un peu secs, sans autres instruments que son marteau à réflexe, une lampe électrique et quelques épingles, Georges Guillain, très rapidement débrouillait le cas

qui semblait le plus compliqué. Et, la plupart du temps, les examens complémentaires des jours suivants confirmaient le diagnostic initial. Méthode brillante dont le seul inconvénient était de faire croire aux novices que l'examen neurologique est chose facile.

Son service témoignait d'une organisation peu commune. Chacun s'y trouvait à sa place et selon son rang, hiérarchie rigoureuse où personne n'avait de passe droit. Comme son maître Pierre Marie, il demandait beaucoup à ses collaborateurs. Les internes devaient prendre eux-mêmes les observations sous le contrôle du Chef de clinique et, dans aucun cas, il ne pouvait s'agir d'un document superficiel.

M. Guillain n'accordait pas facilement sa confiance. Il lui fallait du temps pour connaître ses élèves, les juger, les apprécier, les aimer enfin, et cela d'ailleurs toujours car les indésirables ou les insuffisants s'éliminaient d'eux-mêmes, inadaptés à une École de grande tradition où « tout invitait à l'effort et au travail ». Une fois entré dans l'amitié du patron, il se montrait alors le plus fidèle, le plus affectueux, le plus dévoué avec des délicatesses infinies et insoupçonnables, chez cet homme qui, d'un abord froid et réservé, passait pour distant. Il s'agissait en réalité d'un timide, d'un tendre qui avait l'extrême pudeur de ses sentiments, d'un être infiniment discret, ennemi des démonstrations verbales excessives. Ce timide avait cependant une singulière autorité : sans jamais élever la voix, toujours très courtois, il savait se faire entendre et obéir par tout son personnel hospitalier.

Son respect du malade était poussé jusqu'au scrupule. Dans les salles, chaque patient devait avoir une prescription médicale, fût-elle des plus anodines chez un incurable. Tous les dimanches, il faisait dans la matinée le tour complet des Divisions, écoutant les doléances des malades, apportant à beaucoup un geste de réconfort et laissant toujours quelque parole d'espérance aux malheureux grabataires.

Une autre légende qu'il faut absolument réfuter est celle qui représente Georges Guillain comme un homme trop attaché aux idées de son temps, assez timoré, conformiste, ne voyant guère au delà de la méthode anatomo-clinique et réservé sur les enseignements de la neuro-physiologie moderne.

Rien n'est plus faux et, pour s'en convaincre, il suffit de relire son admirable Leçon d'Ouverture. Certains passages, par leur évocation du futur, sont d'un grand précurseur, peut-être même d'un véritable visionnaire. Écoutez ces quelques lignes :

C'est avec l'aide des physiiciens que nous pourrions élucider la question que je considère comme la plus importante peut-être de la neurologie future, celle de la nature de l'influx nerveux, de son origine et de ses conditions de transmission à travers les conducteurs nerveux et les synapses. A chaque instant on parle du tonus nerveux, des modifications de ce tonus dans les syndromes pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, dans la rigidité décérébrée ; j'ai l'impression que nous sommes dans un état d'esprit semblable à celui des médecins avant la découverte de Harvey sur la circulation du sang ; j'ai l'impression que toute la physiologie normale et pathologique du névraxe, que toute la clinique neurologique s'éclaireront d'une lumière éclatante quand nous saurons ce qu'est l'influx ou la vibration nerveuse, onde de perturbation électrique, onde de polarisation ou processus chimique peut-être comparable à une explosion, quand nous connaîtrons l'origine de cet influx nerveux, ses modalités de transmission, la possibilité de ses dérivations ou de ses fuites.

Cette citation est de 1923, il y aura bientôt quarante ans, et c'est seulement en 1924 que Hans Berger allait enregistrer l'activité électrique du cerveau à la surface du crâne. C'est aussi à la Salpêtrière, à l'Institut de Neurobiologie, créée sous l'impulsion de M. Guillain, malgré les crédits bien insuffisants, que se firent les premiers enregistrements électro-encéphalographiques. Le livre de ses élèves : Ivan Bertrand, Jean Delay et Jacqueline Guillain sur l'*Electroencéphalogramme normal et pathologique* est daté de 1939.

Qui parlait chez nous, en 1923, de la Neurochirurgie ? Le nouveau professeur de Clinique des maladies du système nerveux, toujours dans sa leçon inaugurale :

Et si j'envisage la collaboration qui doit devenir toujours plus intime du neurologue et du

chirurgien, n'est-ce pas une merveilleuse thérapeutique que celle des tumeurs comprimant la moelle, tumeurs dont le neurologue diagnostique le siège avec une précision parfaite et dont le chirurgien fait l'ablation, permettant ainsi au paraplégique d'hier de reprendre une vie normale ; une merveilleuse thérapeutique aussi celle des tumeurs cérébrales, des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux dont Horsley, Cushing, de Martel, Frazier, Elsberg, Krause et d'autres nous ont apporté des guérisons durables.

Il m'est particulièrement agréable d'honorer ici la mémoire du neurologue qui, avec Babinski, fit tant pour encourager les débuts en France de ma propre discipline.

Je ne voudrais pas m'étendre trop longtemps, mais pour comprendre encore mieux combien Georges Guillain était en avance sur son époque, je vous demanderais de lire dans le Tome VI des *Études Neurologiques*, le Discours qu'il fit à Rabat, en 1933, à la Séance d'Ouverture du Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et dont le sujet s'intitulait : « La nécessité des recherches scientifiques pour le progrès de la Neuro-Psychiatrie. La crise de la formation des élites. »

Ces pages, trop peu connues, sont d'une richesse de pensée exceptionnelle. Tous les problèmes complexes qui assaillent les organisateurs de la médecine d'aujourd'hui, en particulier ceux de la Neuropsychiatrie, s'y trouvent posés, trente ans avant leur discussion publique. Il faut lire intégralement cette conférence dont des citations tronquées risqueraient de trahir un texte aux résonances prophétiques.

Georges Guillain, lucide, pondéré en tout, sage à la manière des Anciens, n'avait que dédain pour ce que Frédéric Nietzsche appelle la demi-science. Il se méfiait avec raison du « mirage des mots et des théories » et il avait fait sienne la célèbre boutade d'Henri Poincaré : « Un jour les théories naissent, le lendemain elles sont à la mode, le surlendemain, elles sont classiques, le troisième jour, elles sont surannées et le quatrième elles sont oubliées. »

La fin de sa carrière hospitalière fut bouleversée par la mort accidentelle de M^{me} Guillain. Toujours courageux, cachant à tous sa détresse, il ne changea rien à sa vie professionnelle et, quand vint l'heure de la retraite, en 1947, il s'effaça avec sa discrétion habituelle, se dérochant à toute manifestation publique et refusant même la traditionnelle médaille.

Assez peu soucieux des honneurs, — il avait été élu très jeune à l'Académie de Médecine où il siégea pendant quarante ans —, son entrée à l'Académie des Sciences en 1951 fut cependant pour lui une joie réelle.

Il m'avait fait l'insigne honneur d'assister à ma leçon inaugurale, il y a un an, déjà amoindri physiquement par la maladie. Ce fut une de ses dernières sorties en public et il devait s'aliter quelques semaines plus tard ; il suivit stoïque et sans illusions les progrès de son mal, conscient jusqu'au dernier jour, rassurant les siens et son fidèle médecin Paul Léchelle qui le soigna avec le plus affectueux dévouement.

L'empreinte, au sens psychologique où l'entendait le romancier Edouard Estaunié n'est pas un vain mot. M. Guillain a marqué profondément plusieurs générations de médecins et, comme l'a dit Raymond Garcin, tous ceux qui ont été façonnés par lui se reconnaissent à *quelque chose qui est sa marque*. Il est dans cette salle beaucoup d'entre vous qui pensent, jugent, soignent leurs malades, prescrivent, enseignent, comme leur a appris jadis leur maître. Je ne vois pas de plus bel éloge.

A notre cher ami Raymond Garcin, son gendre, et à Madame Garcin ; à son autre gendre médecin : Michel Rathery ; à Madame Godet-Guillain, précieuse collaboratrice d'Ivan Bertrand ; à tous ses enfants et nombreux petits-enfants ; les membres de la Société Française de Neurologie, très émus, expriment, avec beaucoup de tristesse, leurs sentiments de fidélité envers le souvenir du Maître éminent, respecté de manière universelle, aimé de ses amis et de tous ses élèves dont le rayonnement, par ses qualités humaines et la valeur de son œuvre, honore grandement la Neurologie contemporaine.

M. DAVID.

COMMUNICATIONS

Maladie de Fahr avec syndrome polyendocrinien,

par MM. P. Nayrac, M. Linquette, P. Graux et Mme Meunier.

Une femme de 46 ans, mécanicienne en confection, entre à l'hôpital le 31 janvier 1961 pour comitialité apparue à l'âge de 29 ans et apathie datant de quelques mois.

L'examen révèle un *syndrome extra-pyramidal* modéré : marche précautionneuse sans balancements des bras ; mimique réduite, et par intervalles, rictus découvrant les dents ; tremblement fin et rapide, de repos et d'attitude, au niveau des doigts ; certaine hypertonie musculaire. *Léger déficit moteur* au membre supérieur droit ; réflexes tendineux faibles. *Dysarthrie* avec lenteur à prononcer les syllabes et manière explosive de les émettre ; légères asynergie et adiadococinésie. Cette femme n'a pas obtenu son certificat d'études ; en utilisant l'échelle d'intelligence de Wechsler-Bellevue le coefficient de *détérioration psychique* est estimé à 30 p. 100 ; cette femme ne peut plus exercer que des automatismes appris depuis longtemps, tels que les soins élémentaires d'un ménage.

La *comitialité* s'est manifestée par des crises survenues en 1944, 1945 et 1960, crises caractérisées par une perte de conscience brutale de 2 minutes, avec chute, mouvements désordonnés et amnésie post-critique. L'E.E.G. présente d'abondantes bouffées bilatérales d'éléments sub-alpha ou thêta aigus ou angulaires, diffus et sans focalisation, prédominant en amplitude sur les régions antéromoyennes. Les aspects sont en faveur d'un processus irritatif profond intéressant les formations basales où d'une hyperexcitabilité anormale de ces formations.

Le L.C.-R. et le liquide ventriculaire sont normaux ; mais la calcirachie est à 70 mg /litre, tandis que la calcémie est à 54 mg litre.

La sérologie est négative dans le sang et le L. C.-R.

Les radiographies du crâne dénotent des calcifications des noyaux caudés et les tomographies circulaires révèlent que ces calcifications sont inhomogènes et siègent également au niveau des noyaux dentelés du cervelet. L'encéphalographie gazeuse dépeint une certaine atrophie corticale et cérébelleuse avec dilatation de la citerne cérébelleuse. Une artériographie carotidienne gauche révèle que la cérébrale postérieure s'implante directement sur la carotide interne ; une injection élective du noyau caudé est obtenue.

A cette atteinte neurologique s'associe un syndrome polyendocrinien. Une *insuffisance parathyroïdienne* est discrète : signe de Chvostek, net à certains moments, signe de Weiss, pas de signe de Trouseau ; calcémie entre 50 et 60 mg par litre ; phosphorémie entre 45 et 50 mg par litre. L'injection de benzoate d'œstradiol abaisse sensiblement la calcémie, mais ce test est de peu d'intérêt lorsque la calcémie est basse par avance. L'apport calcique supplémentaire, en l'absence de vitamine D₂, n'est pas retenu, le calcium fuyant dans les urines de même que les phosphates ; la vitamine D₂ seule n'apporte aucun changement au métabolisme calcique ; la vitamine D₂ empêche la fuite calcique urinaire au cours de l'épreuve de charge calcique et permet également une rétention du phosphore ; c'est donc au niveau du tubule rénal que se produit la fuite des phosphates et du calcium et la vitamine D₂ corrige ces troubles. L'étude E.M.G. du premier interosseux de la main droite dépeint, après pose d'un garrot, des éléments répétitifs typiques d'une tétanie. L'examen électrique classique des quatre membres révèle une hypoexcitabilité faradique et une hypoexcitabilité galvanique sans aucune altération qualitative de la secousse. Sur l'E.C.G. est noté un allongement de QT à 40 /100^e de seconde.

L'aménorrhée est *secondaire* : la puberté est survenue normalement à 12 ans et fut suivie d'une longue période de dysménorrhée puis d'aménorrhée qui fut définitive à 24 ans. Cette aménorrhée est *muette*, sans bouffées vaso-motrices, ni coliques utérines mensuelles. Le morphotype est hypogynoïde avec virilisme pilaire, sous forme d'une pilosité de la lèvre supérieure, du menton et de ligne om'ilicopubienne. L'aréole des seins est totalement dépigmentée. Le col utérin est infantile, l'utérus mesure

6 centimètres tandis que les culs-de-sac sont scléreux et rétractiles. L'hystérogographie révèle une cavité utérine de petit volume et les cornes très allongées évoquent l'utérus bicorné ; les trompes sont perméables et souples et l'hypothèse d'une tuberculose ancienne est écartée. L'absence de bouffées de chaleur et de molimen cataménial est en faveur d'une aménorrhée d'origine centrale.

Une insuffisance surrénalienne latente se traduit par un taux bas des 17-cétostéroïdes (4,06 mg/24 h, Zimmerman), des 17-hydroxycorticostéroïdes (0,45 mg/24 h, Porter et Silber). Cette insuffisance surrénalienne est d'origine hypophysaire, puisque la stimulation à l'A.C.T.H. (25 mg en perfusion IV) entraîne une réponse positive : baisse des éosinophiles qui passent de 94 à 40, 6 heures après le début de la perfusion ; 17-cétostéroïdes presque doublés (7,30 mg) et 17 hydroxy-cétostéroïdes multipliés par 14 (6,30 mg) ; la chromatographie des 17-cétostéroïdes après stimulation à l'A.C.T.H. montre qu'il y a 18 p. 100 de déhydroépiandrostérone d'origine purement surrénalienne ; le Dectancyl qui bloque la sécrétion des 17-cétostéroïdes, amène en effet une réduction importante de leur taux. L'injection de 10 unités d'extrait post-hypophysaire n'entraîne aucune modification des 17-cétostéroïdes (avant perfusion : 3,45 ; après : 3,10) et ne modifie que légèrement les 17-hydroxycorticostéroïdes (avant perfusion : 1,50 mg ; après : 2,50 mg) ; il existe donc une insuffisance antéhypophysaire originelle, qui conditionne l'insuffisance surrénalienne.

L'aménorrhée paraît dépendre de l'insuffisance antéhypophysaire, puisque l'aménorrhée cliniquement muette évoque une origine haute. Le test au Dectancyl et à la gonadotrophine chorionique tend à le prouver. Après blocage des stéroïdes par le Dectancyl, la gonadotrophine chorionique stimulant les ovaires doit provoquer normalement une augmentation des stéroïdes ovariens, il en est ainsi chez la malade dont le taux de base des 17-cétostéroïdes (1,72) s'effondre sous dexaméthasone (0,29) pour retrouver après 3.000 unités de gonadotrophine chorionique le taux de 3,75 et les ovaires sont « excitables ».

Les taux de F.S.H. sont très élevés, supérieurs à 100 unités-souris, ce qui voudrait dire, au contraire, que les ovaires sont « inexcitables ». Pour expliquer ces faits contradictoires, il faut penser que les ovaires sont excitables mais difficilement, ne répondant qu'à une stimulation très importante supérieure à ce que représente le taux de F.S.H. Une exploration thyroïdienne a été réalisée par l'iode 131 : courbe de fixation thyroïdienne triangulaire. L'excrétion de l'hormone marquée est assez importante le 1^{er} jour, ensuite elle reste stationnaire. La chute de radio-activité de la thyroïde entre le 1^{er} et le 6^e jour ne correspond pas à une excrétion d'hormone marquée. D'autre part P.B.I. est à la limite inférieure de la normale. Le syndrome para-clinique est donc dissocié. Si l'avidité pour la thyroïde est élevée, ainsi que la radio-iodémie protidique, il sort de la thyroïde de l'iode marquée qui n'est pas de nature hormonale et d'autre part l'iodémie protidique est à la limite inférieure de la normale (P^r Swyngedauw).

Si le taux des protides sanguins est normal (72,03 g/l) le rapport sérine/globuline est inversé à 0,884. L'électrophorèse montre de façon constante une hypogamma-globulinémie et une hyper-alpha 2 globulinémie.

Le test au D.L. Tryptophane est positif avec élimination de 23 mg/24 heures ; la B.S.P. est à 0,0398, la fibrinémie à 7,7 g/l. Un prélèvement biopsique révèle « plusieurs espaces portes au niveau desquels on trouve quelques éléments cellulaires inflammatoires. Il n'y a pas d'hyperplasie du collagène. Les cellules hépatiques elles-mêmes sont de taille normale, mais leur cytoplasme est quelquefois très clair, prenant même un aspect vacuolaire. En conclusion, lésions mineures, mais qui permettent de poser le diagnostic d'hépatite à la fois interstitielle et parenchymateuse » (P^r Agrégé Warot).

L'urographie dépiste un rein bifide à gauche et une fonction normale.

Cette malade présente donc une *maladie de Fahr* associée à des insuffisances endocriniennes multiples, qui paraissent dépendre de *perturbations centrales, diencéphaliques, hypothalamiques*.

De nombreuses tares psychiatriques sont relevées dans les antécédents familiaux ; le frère du grand-père paternel s'est noyé, un frère du père s'est noyé ; le père éthylique s'est pendu ; un frère de la malade s'est noyé ; un frère est décédé brutalement à l'âge de 48 ans, il était débile mental et présentait une absence congénitale d'un avant-bras.

La malade a un frère et une sœur bien portants ; cette sœur ne présente pas de calcification intracranienne, mais sa calcémie atteint 80 mg.

Cette hypocalcémie observée chez la sœur serait en faveur d'une insuffisance parathyroïdienne conditionnant la maladie de Fahr. Par contre l'aménorrhée de la malade évoque l'hypogonadisme hypergonadotrophinurique observé chez un homme de 33 ans par Ber-

nard Weil et Perelman, qui admettent qu'un centre diencephalique de la trophicité testiculaire soit atteint et les arguments ne manquent pas en faveur de l'origine centrale de la maladie de Fahr.

Cette affection nous paraît résulter en général d'une dystrophie neurologique ou neuro-endocrinienne, parfois familiale.

**Topographie lésionnelle et symptomatologie clinique :
analyse de 280 cas de lésions rétro-rolandiques unilatérales
vérifiées chirurgicalement ou anatomiquement,**

par MM. H. Hécaen et R. Angelergues.

Nous rapportons ici de façon schématique quelques éléments d'une confrontation anatomo-clinique basée sur 280 observations de lésions rétro-rolandiques unilatérales, vérifiées anatomiquement ou chirurgicalement (1) : 162 lésions gauches (30 pariétales, 49 temporales, 24 occipitales, 13 temporo-occipitales, 20 pariéto-temporales, 18 pariéto-occipitales et 8 pariéto-temporo-occipitales) et 118 lésions droites (33 pariétales, 19 temporales, 13 occipitales, 2 temporo-occipitales, 16 pariéto-temporales, 20 pariéto-occipitales et 15 pariéto-temporo-occipitales) de nature diverse : 145 tumeurs, 32 lésions traumatiques focales, 31 excisions corticales et lobectomies, 23 lésions vasculaires, 18 angiomes, 15 hématomes, 16 lésions diverses.

Si nous considérons la variation de fréquence des troubles selon la localisation et l'étendue de la lésion, nous remarquons :

1° à gauche :

a) les troubles du langage et de la lecture n'apportent qu'une nouvelle confirmation aux conceptions classiques : l'aphasie atteint sa plus haute fréquence dans les lésions pariéto-temporales (80 p. 100) mais les lésions limitées au lobe temporal jouent un rôle presque aussi grand dans son déterminisme (73, 46 p. 100) ; l'alexie trouve sa fréquence maxima dans l'atteinte des plis de passage temporo-occipitaux (76, 92 p. 100) et pariéto-occipitaux (72, 22 p. 100) ; l'alexie pour les chiffres et les nombres est plus élevée également après lésion temporo-occipitale (53, 84 p. 100) mais lors des lésions limitées à un lobe, à l'inverse de l'alexie verbale, l'alexie numérale prédomine dans les lésions pariétales (27, 58 p. 100) et est minima dans les lésions occipitales (8,33 p. 100) ;

b) les agnosies visuelles atteignent leur fréquence maxima soit dans les lésions occipitales (couleurs : 16,66 p. 100 ; agnosie des objets et des images : 12,5 p. 100), soit dans les lésions temporo-occipitales (agnosie des images symboliques : 16,66 p. 100, agnosies spatiales : 15,38 p. 100) ;

Dans ces deux premiers groupes, l'extension de la lésion au delà de la zone fonctionnellement privilégiée n'augmente pas la fréquence du symptôme ; il ne semble donc pas y avoir d'« effet de masse » ;

c) la fréquence d'autres symptômes suit un mouvement assez analogue selon la topographie lésionnelle : anarithmétique, apraxie constructive, apraxie idéatoire et idéo-motrice et asomatognosie bilatérale ; lors des atteintes isolées des lobes, leur plus haute fréquence répond aux lésions pariétales (temporales pour l'apraxie constructive) et leur plus basse aux lésions occipitales. La fréquence des troubles augmente avec l'extension de la lésion mais reste très influencée par la note lésionnelle pariétale.

(1) L'exposé détaillé de cette confrontation anatomo-clinique et les graphiques correspondants seront publiés dans la revue *L'Encéphale*.

2^o à droite :

a) une première série de trouble se caractérise par une fréquence sensiblement analogue dans les lésions n'intéressant qu'un lobe, qu'il s'agisse du pariétal, du temporal ou de l'occipital et une augmentation importante de fréquence en fonction de l'« effet de masse » qui est au maximum dans les lésions pariéto-temporo-occipitales : apraxie constructive (93,33 p. 100 en P.T.O. contre 47,36 p. 100 en T.), agnosie spatiale unilatérale (66,66 p. 100 en P.T.O. contre 26,31 p. 100 en T.), agnosies spatiales (53,33 p. 100 en P.T.O. contre 23,08 p. 100 en O.), dyscalculie spatiale (57,14 p. 100 en P.T.O. contre 16,28 p. 100 en P.) et apraxie de l'habillage (60 p. 100 en P.T.O. contre 10,34 p. 100 en P.) ;

b) deux symptômes par contre sont plus particulièrement liés à l'atteinte pariétale isolée : l'asomatognosie dimidiée (39,39 p. 100 en P. contre 15,78 p. 100 en T. et 0 p. 100 en O.) et, à un moindre degré, l'anarithmétique (20 p. 100 en P. contre 15,38 p. 100 en O. et 5,55 p. 100 en T.) ; l'« effet de masse » de la lésion est nettement moins sensible que précédemment et le destin de ces symptômes est avant tout lié à l'atteinte pariétale (asomatognosie dimidiée : 46,66 p. 100 en P.T.O. ; anarithmétique : 33,33 p. 100 en P.T.O.) ;

c) la dyslexie spatiale et l'agnosie pour les images symboliques sont très sensibles à l'« effet de masse » (73,33 p. 100 en P.T.O. contre 20,68 p. 100 en P. et 5,6 p. 100 en T. pour la première, et 33,33 p. 100 en P.T.O. contre 6,66 p. 100 en P. et 6,25 p. 100 en T. pour la seconde), mais la valeur de cet « effet de masse » est tempérée par le rôle important joué par les lésions occipitales (dyslexie spatiale : 53,84 p. 100 ; agnosie pour les images symboliques : 23,08 p. 100).

A côté de ces rapports généraux de fréquence selon le lieu et l'étendue de la lésion, quelques points méritent d'être soulignés :

a) le parallélisme de fréquence entre les troubles sensitifs objectifs et l'asomatognosie ; parallélisme absolu pour l'hémiasomatognosie des lésions droites (troubles sensitifs : 87,87 p. 100 en P., 42,1 p. 100 en T., 0 p. 100 en O., 81,25 p. 100 en P.T., 55 p. 100 en P.O., 93,33 p. 100 en P.T.O. ; hémiasomatognosie : 39,39 p. 100 en P., 15,78 p. 100 en T., 0 p. 100 en O., 31,25 p. 100 en P.T., 30 p. 100 en P.O., 46,66 p. 100 en P.T.O.), mais parallélisme relatif pour l'asomatognosie bilatérale des lésions gauches, du fait d'une chute de fréquence beaucoup moins marquée de P. et T. pour l'asomatognosie (20 p. 100 en P. et 12,5 p. 100 en T.) que pour les troubles sensitifs (73,33 p. 100 en P. et 10,2 p. 100 en T.) et de la présence d'asomatognosie au cours des lésions purement occipitales (8,33 p. 100) sans aucun trouble sensitif ;

b) l'absence de parallélisme entre les troubles du champ visuel et l'agnosie spatiale unilatérale dans les lésions droites, les premières passant de 48,48 p. 100 en P. et 47,36 p. 100 en T. et 100 p. 100 en O., pour redescendre à 43,75 p. 100 en P.T. alors que l'A.S.U., de 18,75 p. 100 en P. et 26,31 p. 100 en T., diminue à 15,38 p. 100 en O. pour remonter à 25 p. 100 en P.T. ;

c) le parallélisme de fréquence entre l'apraxie de l'habillage (10,34 p. 100 en P., 5,88 p. 100 en T., 7,69 p. 100 en O., 25 p. 100 en P.T., 40 p. 100 en P.O. et 60 p. 100 en P.T.O.) et de l'apraxie constructive (46,66 p. 100 en P., 47,36 p. 100 en T., 46,15 p. 100 en O., 50 p. 100 en P.T., 80 p. 100 en P.O. et 93,33 p. 100 en P.T.O.), alors que la fréquence de l'hémiasomatognosie suit un mouvement différent comme indiqué plus haut.

De ces faits, semble se dégager la notion d'une systématisation fonctionnelle plus différenciée et plus homogène au niveau de l'hémisphère gauche avec trois types structuraux relativement spécifiques quoique susceptibles d'avoir entre eux de nombreuses interférences (langage proprement dit centré sur le lobe temporal ; calcul, praxies et somatognosie mettant en jeu des processus de « formulation symbolique » nécessitant la médiation verbale, centrés sur le lobe pariétal et fonctions symboliques visuelles, étroitement liées vraisemblablement aussi à des processus de verbalisation, centrées sur le lobe occipital), alors qu'au niveau de l'hémisphère droit l'organisation fonctionnelle serait à la fois plus lâche et plus polyvalente concernant une forme non verbalisée — ou moins directe-

ment et moins primitivement verbalisée — de relations du corps à l'espace, organisation fonctionnelle dont le substratum serait l'ensemble des circonvolutions pariéto-temporo-occipitales, au sein desquelles deux pôles seraient toutefois partiellement différenciés : l'un pariétal pour le calcul et la somatognosie, l'autre occipital pour un certain mode de reconnaissance visuelle.

[Travail du Centre Neuro-chirurgical (Dr G. MAZARS) de l'Hôpital Ste-Anne, Paris.]

**Association chez plusieurs malades d'une même fratrie
d'une maladie de Friedreich et d'un syndrome parkinsonien,**

par MM. P. Castaigne, J. Cambier, H. P. Cathala et P. Augustin.

L'association chez plusieurs membres d'une même famille d'un syndrome parkinsonien et d'une affection appartenant au groupe des hérédodégénérationes spino-cérébelleuses est une éventualité rare. Outre son intérêt sur le plan génétique, une telle association pose de difficiles problèmes de sémiologie neurologique en raison de l'intrication des divers syndromes.

Le malade que nous vous présentons est âgé de 48 ans.

Les premiers troubles seraient apparus en 1952, soit à l'âge de 39 ans, sous forme d'une gêne à la marche avec sensation d'enraidissement des membres inférieurs s'accroissant à la fatigue. Un peu plus tard, une difficulté à la descente des escaliers, à la marche dans l'obscurité, fait son apparition. A l'âge de 43 ans, un tremblement se développe au membre inférieur, puis au membre supérieur droit. Trois ans plus tard l'aggravation de ce tremblement et son extension au membre supérieur gauche motivent une première hospitalisation du malade à la Clinique des Maladies du Système Nerveux. Dès ce moment notre attention est attirée par l'association chez le même malade :

- d'un syndrome extra-pyramidal de type parkinsonien ;
- d'un syndrome médullaire assez semblable à celui qui caractérise la maladie de Friedreich ;
- d'un syndrome neurogène périphérique distal aux membres inférieurs.

Il ne fut pas possible de poursuivre les investigations à cette époque et c'est tout récemment que nous avons été amenés à réexaminer ce malade. Depuis 1957, les diverses composantes du tableau clinique se sont confirmées.

Le syndrome extra-pyramidal est responsable de l'aspect figé du malade, de la rareté des mouvements spontanés et de l'amimie. Le tremblement a le rythme d'un tremblement parkinsonien ; il existe exclusivement au repos et il disparaît dans le mouvement volontaire. Ce tremblement est bilatéral mais prédomine du côté droit. On met en évidence une certaine exagération des réflexes de posture, particulièrement aux membres inférieurs. En revanche l'exploration des mouvements passifs ne permet pas de déceler l'existence d'une hypertonie de type extra-pyramidal. Nous rattacherons au syndrome extra-pyramidal les modifications de la voix qui est monotone, et dont le débit se précipite par instants, la rareté du clignement avec exagération du réflexe naso-palpébral, une limitation du mouvement d'élévation des globes oculaires sans difficulté analogue pour la convergence.

Bien que le malade ne se plaigne d'aucun phénomène sensitif subjectif, l'examen met aisément en évidence un important syndrome cordonal postérieur : l'existence d'un signe de Romberg, la perte de la notion de position des orteils, l'abolition de la pallesthésie, témoignent de cette atteinte des cordons postérieurs à laquelle il faut certainement rattacher l'aréflexie tendineuse des quatre membres et pour une large part l'hypotonie.

Le syndrome pyramidal a pour traduction exclusive la présence d'un signe de Babinski bilatéral.

Le syndrome cérébelleux est difficile à mettre en évidence.

Aux membres supérieurs les épreuves de poussée sur le bras tendu, la manœuvre de Stewart Holmes, la recherche d'une adiadiococinésie, l'épreuve du doigt sur le nez ne permettent pas de conclusion formelle.

En revanche on observe aux membres inférieurs une instabilité de la station debout avec des secousses brusques des jambiers antérieurs ; les épreuves cinétiques sont effectuées avec une nette

décomposition du mouvement, surtout à droite ; enfin la recherche du réflexe idio-musculaire du quadriceps donne lieu à une réponse pendulaire.

Il existe, enfin, aux membres inférieurs, un syndrome distal évoquant une atteinte neurogène périphérique. Ce syndrome se traduit par une nette diminution de la force musculaire des releveurs du pieds, par une hypoesthésie discrète, en chaussette, concernant les divers modes et qui vient s'ajouter au trouble plus grossier de la sensibilité profonde, par une amyotrophie de la loge antéro-externe.

L'examen électrique est en faveur d'un processus neurogène périphérique.

Une biopsie nerveuse et musculaire est pratiquée. Elle intéresse le court péronier latéral, un rameau cutané du nerf musculo-cutané.

Ses résultats sont les suivants :

« Tissu musculaire en dégénérescence très avancée, frappant la presque totalité des fibres et s'accompagnant d'une multiplication énorme des noyaux du sarcolemme qui envahissent plus ou moins complètement la fibre.

La proportion des fibres apparemment indemnes est très restreinte, peut-être une sur cinquante. Pas de lésions artérielles.

Nerf. Dégénérescence myélinique très avancée ne laissant persister que de très rares gaines identifiables et encore, la plupart d'entre elles sont nettement atrophiées et filiformes. Processus dégénératif très lent sans dépôts lipidiques ni phagocytose. »

A cette description sémiologique, nous ajouterons quelques constatations négatives importantes : le psychisme du malade est normal ; il n'y a aucun trouble visuel, le fond d'œil est normal et il n'y a pas de cataracte ; il n'y a aucun signe vestibulaire et les réponses aux épreuves caloriques sont normales.

L'électroencéphalogramme est normal. Le liquide céphalo-rachidien renferme : albumine : 0,22 et 0,2 lymphocyte par mm³. Ajoutons que le B.-W. est négatif ainsi que le test de Nelson ; la formule sanguine, le myélogramme sont normaux ; il n'y a pas d'anomalie du métabolisme du cuivre, les acides aminés urinaires sont normaux.

Une encéphalographie gazeuse fractionnée ne montre pas d'anomalie importante des cavités ventriculaires ; en revanche, l'examen des clichés montre une malformation de la charnière cranio-vertébrale cliniquement latente : bloc de C2 et C3 ; impression basilaire, l'apophyse odontoïde débordant de 1 cm la ligne de Mac Gregor. Les images obtenues laissant penser qu'il existe également une malformation d'Arnold Chiari.

L'observation de notre malade tire tout son intérêt du contexte familial dans lequel elle s'encadre.

Dès 1957, le malade nous avait appris qu'un de ses frères, Camille, de 3 ans plus âgé que lui, était atteint d'une affection neurologique ; le Dr Péron qui l'avait examiné avait conclu au diagnostic de maladie de Friedreich. Nous savions d'autre part qu'un autre frère Anatole était atteint d'une maladie de Parkinson.

Nous avons entrepris d'examiner systématiquement les nombreux membres de cette famille. Jusqu'à présent nos investigations sont trop incomplètes pour que nous puissions en tirer des déductions sur le plan génétique. Nous nous contenterons de résumer les données positives que fournit l'examen des deux frères malades Camille et Anatole.

— Camille (55 ans), examiné le 28 septembre 1961, présente un syndrome cordonal postérieur très important, un syndrome cérébelleux plus net que celui de notre malade Robert, un signe de Babinski bilatéral, un déficit important et bilatéral des releveurs du pied avec amyotrophie et steppage.

A ce syndrome évoluant depuis 1953 un syndrome extra-pyramidal s'est ajouté depuis un an environ, d'abord sous la forme d'une akinésie, d'une marche à petits pas. Depuis quelques semaines un tremblement tout à fait semblable à celui que présente notre malade Robert a fait son apparition.

— Anatole (60 ans) a été opéré en juin 1960 par le Dr Mazars pour un hémisindrome parkinsonien intéressant le côté droit du corps. Les troubles étaient apparus en 1958 sous forme d'une hypertonie et d'un tremblement de la main droite. L'amélioration notée immédiatement après l'intervention s'est maintenue depuis lors. Le malade que nous avons pu réexaminer, ne tremble plus sauf sous forme de brèves bouffées. Sa marche est normale. L'hypertonie est atténuée mais il existe une exagération bilatérale des réflexes

de posture. Les réflexes tendineux sont plus vifs à droite ; il n'y a pas d'autres signes neurologiques.

Si l'on fait abstraction du syndrome extra-pyramidal, les troubles neurologiques constatés chez Robert et Camille répondent au *tableau de la maladie de Friedreich*. Le début apparent de la maladie est plus tardif, qu'il n'est habituel dans cette affection. En revanche le part relative qui revient au syndrome pyramidal, au syndrome cérébelleux et au syndrome cordonal postérieur réalise *la formule propre* à la maladie de Friedreich. Le développement aux membres inférieurs d'un syndrome d'*atrophie neurogène* très semblable à celui que réalise la maladie de Charcot-Marie est une éventualité connue ; ces atrophies sont tantôt considérées comme l'association d'une maladie de Charcot-Marie à une maladie de Friedreich, tantôt comme une forme amyotrophique de la maladie de Friedreich.

La *malformation de la charnière cranio-rachidienne* que nous avons découverte chez notre malade Robert doit être considérée comme une lésion associée. Il est en effet impossible d'interpréter les troubles neurologiques du malade en fonction de cette malformation. En revanche l'association à une hérédo-dégénération spino-cérébelleuse d'anomalies dysraphiques a été plusieurs fois mentionnée de même qu'il est parfois fait état d'une réduction relative de la fosse cérébrale postérieure. Nous nous proposons de vérifier l'aspect de la région occipito-atloïdienne chez les autres malades de la famille.

Le syndrome extra-pyramidal tel que nous l'observons chez Robert et Camille a des caractères identiques. L'aspect général du malade, son amimie, la rareté des mouvements, les caractères du tremblement sont parkinsoniens.

L'association d'un syndrome extra-pyramidal à une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse est bien connue. En revanche le développement d'un syndrome parkinsonien chez un sujet atteint d'une hérédo-dégénération spino-cérébelleuse est certainement rare. On a attiré l'attention sur l'aspect figé du visage et l'akinésie de certains sujets atteints d'une hérédo-ataxie-cérébelleuse. Il s'agit rarement d'un vrai syndrome parkinsonien. L'association de manifestations extra-pyramidales à la maladie de Friedreich paraît encore plus rare : certes des lésions des voies extra-pyramidales ont été décrites par Greenfield, par van Bogaert et ses collaborateurs chez des sujets atteints de maladie de Friedreich. Une famille étudiée par Biemond et Sinnège est cependant très comparable cliniquement à celle de nos malades : trois de ses membres présentent un syndrome parkinsonien associé à une maladie de Friedreich de révélation tardive avec atrophie musculaire des membres inférieurs. L'examen anatomique du système nerveux montre l'association des lésions habituelles de la maladie de Friedreich et de lésions dégénératives du locus niger.

Les documents que nous possédons sont insuffisants ; nous avons l'intention de poursuivre l'étude de cette famille dans l'espoir qu'elle nous permettra d'améliorer nos connaissances encore fragmentaires sur la génétique des maladies dégénératives du système nerveux.

Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique,

par MM. P. Castaigne, F. Lhermitte, R. Escourolle, Mme Martin
et J. L. Binet.

(Paraît en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

La pyridoxino-dépendance, maladie métabolique s'exprimant par des crises convulsives pyridoxino-sensibles.

Première observation familiale,

par MM. J. Marie, A. Hennequet, G. Lyon, P. Debris et J. C. Le Balle.

(Paraît en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

Diagnostic des méningiomes intracrâniens par la gamma-encéphalographie,

par M^{me} T. Planiol et M. O. Betti.

(Paraît en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

Ataxie-télangiectasies,

par MM. J. Schmitt, P. Tridon et M. Laxenaire.

(Paraîtra en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

L'ataxie-télangiectasie (7 observations personnelles),

par MM. St. Thieffry, M. Arthuis, J. Aicardi et G. Lyon.

(Paraît en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

Mycose cérébrale à symptomatologie tumorale,

par MM. P. Warot, P. Galibert, M^{me} S. Meignie, MM. J. M. Delandtsheer
et H. Petit.

(Paraîtra en mémoire original dans la *Revue Neurologique*.)

ANALYSES

NEUROLOGIE

BIBLIOGRAPHIE

MONNIER (A. M.), LAGET (P.) et MONNIER (M^{me} A.). *Actualités neuro-physiologiques*. Deuxième série, un vol. in-8° raisin, 348 p., 177 fig. Masson et Cie, édit., Paris 1961, prix broché : 50 NF.

Il faut marquer d'une pierre blanche la parution, sous la direction du Pr A. M. Monnier, et le secrétariat de P. Laget et de M^{me} A. Monnier, de la seconde série des *Actualités Neurologiques*.

On y mesurera combien la neurophysiologie, science particulièrement active, fait appel aux disciplines et aux techniques les plus diverses.

Frédéric Bremer, Professeur à l'Université de Bruxelles, qui fut le premier à analyser de façon quantitative l'inhibition et la facilitation centrales, donne une revue d'ensemble des aspects très variés des mécanismes de facilitation des transmissions synaptiques centrales.

H. H. Jasper, Professeur à l'Université Mac Gill de Montréal, maître analyste, de l'activité électrique cérébrale, montre le rôle fonctionnel capital de l'acide gamma-aminobutyrique dans le système nerveux, dont la présence dans le cerveau est certaine ; il détermine, en effet, le signe des réponses électriques évoquées dans le cortex.

Sous le titre de « Physiologie et pharmacologie des synapses. Quelques conséquences quant aux mécanismes du système nerveux central des Mammifères », H. Grundfest, Professeur à l'Université Columbia à New York, présente une analyse remarquable des mécanismes sympathiques. Il distingue l'électrogénèse de conduction et celle de transmission et précise l'amplitude et le signe des divers effets pharmacodynamiques sur ces phénomènes bio-électriques.

L'activité synaptique excitatrice et inhibitrice du système nerveux central est étudiée par P. Fatt qui a pris une part importante aux travaux de l'École de Sir John Eccles sur les signes électriques de l'inhibition et de l'excitation des neurones ; il en donne ici un intéressant exposé.

L'origine des décharges sensitivo-sensitives antidromiques et phénomènes d'inhibition est analysée par un des responsables de ce volume, P. Laget, Maître de conférences à l'Université de Paris et H. Mamo, ancien Chef de Clinique à la Salpêtrière. Ils présentent une étude originale sur le réflexe sensitivo-sensitif ; contrairement à l'opinion courante, ce réflexe paradoxal n'est pas une anomalie, mais une réalité fonctionnelle.

Traitant des corrélations neurophysiologiques des liaisons diachroniques, M. Jouvét,

Chargé de Recherches au C.N.R.S., a récemment attiré l'attention des neurophysiologistes par des études sur le mécanisme du conditionnement. Il expose l'aspect le plus significatif de ses intéressantes expériences.

L'emploi des calculateurs électroniques en neurophysiologie est vanté par W. A. Rosenblith, Professeur au *Massachusetts Institut of Technology*, qui s'est attaché à l'analyse quantitative des électroencéphalogrammes. Il montre comment l'emploi des calculateurs électroniques permet de saisir avec certitude des potentiels évoqués, régulièrement répétés, mais qui sont toutefois complètement invisibles sur le tracé classique.

La recherche des renseignements significatifs dans les enregistrements électrophysiologiques et la mécanisation possible revenait à A. Rémond, Directeur du Laboratoire d'Électroencéphalographie de la Salpêtrière, qui a imaginé une méthode inédite pour l'analyse des composantes transitoires de l'électroencéphalogramme ; non seulement elle donne le contour de celles-ci mais, ce qui est bien plus important, leur localisation précise.

Le système nerveux vivant est le thème de P. Weiss, Professeur à l'Institut Rockefeller, connu par ses expériences classiques sur l'implantation de membres surnuméraires chez les Batraciens. Il montre que l'affinité native entre des tissus destinés à être ultérieurement associés est un phénomène biologique très général, dont il donne plusieurs démonstrations inédites particulièrement frappantes.

A. Soulaïrac, Professeur de Psychophysiologie à la Sorbonne, donne un bien utile exposé des aspects multiples du rôle fonctionnel de la sérotonine dans le système nerveux central.

Avec la neurosécrétion et relations hypothalamo-hypophysaires. E. Corabœuf, Professeur à la Faculté de Sciences de Poitiers et spécialiste de la micro-électrophysiologie cardiaque, présente des vues intéressantes et originales dans ce domaine des neurosécrétions.

Des relations entre les études pharmacodynamiques et les études neurophysiologiques des substances « tranquillisantes », J. R. Boissier, Professeur à la Faculté de Médecine, met clairement en évidence les aspects essentiels.

P. Chauchard, Directeur à l'École des Hautes Études, fait avec son talent habituel un intéressant tableau de la fatigue nerveuse centrale, phénomène qui échappe à une mesure rigoureuse, mais qui présente néanmoins, pour tous, une importance essentielle.

E. Baumgardt, Maître de Recherches au C.N.R.S., bien connu par ses belles recherches sur les processus quantiques dans l'excitation lumineuse, expose les acquisitions les plus récentes et les plus notables dans le domaine de la physiologie sensorielle et électrophysiologique, avec accès complémentaires à la physiologie de la vision.

A. Djournio, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, s'attache depuis plusieurs années au problème capital de la prothèse auditive. Ses recherches récentes constituent une voie d'approche vers une solution intéressante grâce à l'excitation directe des fibres nerveuses acoustiques.

Quelques données sur le processus de curarisation sont apportées par C. Chagas, Professeur à la Faculté de Médecine de Rio de Janeiro. Il a montré que l'organe électrique du Gymnote est un merveilleux objet utile à la solution de nombreux problèmes notamment celui de la curarisation.

A. M. Shanes, Membre de l'Institut National de la Santé à Bethesda, connu par de nombreux travaux de neurophysiologie fondamentale, fait apparaître un aspect nouveau : le déclenchement du mécanisme contractile par couplage entre l'excitation et la contraction musculaires.

Les recherches neurohistologiques sur l'innervation de la corde vocale de G. Rudolph, de la Faculté de Médecine de Paris, combine d'heureuse façon les techniques histologiques et neurophysiologiques. Il décrit, aidé d'admirables photographies, les particularités curieuses de l'innervation des cordes vocales dont le fonctionnement pose, d'autre part, de si difficiles problèmes.

Une telle richesse de documentation, par ailleurs, aussi diversifiée, montre la large audience, que mérite cette seconde série.

P. MOLLARET.

ECTORS (L.), ACHSLOUGH (J.) et SAINTES (M. J.). Les compressions de la moelle cervicale, lésions intrinsèques et traumatiques exclues, un vol., in-8° raisin, 164 p., 37 fig., Masson et Cie, édit., Paris 1961, prix broché : 28 NF.

Très remarquable rapport présenté à la réunion de Lille de la Société de Neuro-Chirurgie de Langue française et où s'affirme la compétence de nos collègues de l'Institut Coppez de Bruxelles.

Le diagnostic des compressions médullaires cervicales reste délicat et difficile et trop de malades porteurs d'une tumeur cervicale bénigne méconnue se croient atteints de sclérose latérale amyotrophique, de sclérose en plaques ou d'hystérie.

Une revue orientée de l'embryologie, de l'anatomie et de la physiologie de la colonne, de la moelle et des racines cervicales permet aux auteurs d'analyser successivement les effets de la compression des artères et des veines spinales, des neurones, des racines et des voies longues cervicales.

La physiopathologie de chaque symptôme est étudiée afin d'établir la sémiologie générale et le diagnostic différentiel chez l'enfant, chez l'adulte et chez le vieillard. Un chapitre est consacré à l'étude radiologique.

La seconde partie du mémoire comporte la description systématique des affections tumorales et inflammatoires entraînant une compression de la moelle cervicale. L'évolution de la colonne vertébrale avec l'âge permet des déductions diagnostiques et thérapeutiques, en particulier dans le domaine de la hernie discale.

Le traitement chirurgical et les résultats opératoires font l'objet d'un chapitre.

Les effets de la décompression de la moelle cervicale sont revus en se basant sur l'expérimentation animale aussi bien que sur la clinique.

Les auteurs illustrent leur mémoire de 62 observations personnelles et le complètent par une riche bibliographie de 15 pages.

P. MOLLARET.

BONNAL (J.), DESCUNS (P.) et DUPLAY (J.). Les abcès encéphaliques à l'ère des antibiotiques. Étude statistique de 547 observations, un vol., in-8° raisin, Masson et Cie, édit., Paris 1961, prix broché : 26 NF.

Cette question de parfaite actualité avait été mise à l'ordre du jour de la réunion à Lille de la Société de Neuro-Chirurgie de langue française. On en trouvera ici la documentation de base.

Le fait majeur est que les antibiotiques ont modifié considérablement l'aspect clinique, évolutif et thérapeutique des abcès encéphaliques. Ces abcès restent graves — 32 p. 100 de mortalité — ; cependant un diagnostic précoce et une thérapeutique judicieuse permettent d'abaisser ce taux. Les auteurs ont pu réunir 547 observations détaillées d'abcès encéphaliques ayant subi un traitement antibiotique. Ces observations proviennent non seulement de France, mais d'Italie, de Hollande, de Belgique et même d'Outre-Atlantique. Elles forment la plus importante statistique mondiale sur le sujet.

Grâce au dépouillement minutieux de ces dossiers (par les moyens statistiques modernes de la Société I.B.M. France) et à l'étude de la bibliographie mondiale (plus de 700 références bibliographiques), les auteurs ont pu faire une mise au point actuelle de la question.

Le point de départ de l'infection et son mode de propagation permettent de séparer les abcès traumatiques, les abcès adjacents, les abcès métastatiques et ceux d'origine inconnue. La réaction cérébrale à l'infection est ensuite rappelée du point de vue expérimental, histologique et macroscopique. Les modalités de l'évolution clinique, la fréquence de l'aggravation subite, l'absence fréquente de parallélisme entre l'évolution anatomique et l'évolution clinique sont soulignées. L'étude des résultats des diverses tactiques opératoires, très fouillée, permet de dégager des indications thérapeutiques. Enfin une partie « syn-

thétique » étudie les caractéristiques des trois grandes formes étiologiques, abcès traumatiques, abcès adjacents, abcès métastatiques et d'origine inconnue et signale quelques formes cliniques particulières.

Un tel rapport va constituer le document de base qui marquera l'étape présente.

P. MOLLARET.

COIRAULT (R.). Aggression et réanimation en neuropsychiatrie, un vol. in-8° raisin, 382 p., 47 fig., Masson et Cie, édit., Paris 1961, prix broché : 52 NF.

Ce deuxième volume de la collection « Aggressologie-Réanimation Hibernothérapie » s'est donné pour but de montrer que l'homme malade est atteint dans la totalité de son corps et de son esprit ; il s'adresse aux médecins de toutes disciplines, le vocabulaire psychiatrique en étant volontairement éliminé.

Partant de la vie cellulaire et de ses difficultés d'adaptation, l'homme est considéré comme une unité conceptuelle en conflit avec son environnement en perpétuelle adaptation tant sur le plan métabolique que sur le plan psychique. Chaque fois qu'il y a difficulté d'adaptation, il y a problème du choix d'une solution, et finalement une mobilisation de toutes les ressources de l'organisme. L'atteinte psychique retentit sur le métabolisme général.

Pour aborder ces problèmes, il a paru nécessaire de préciser les données actuellement acquises concernant le métabolisme cérébral et les médiateurs chimiques ; acétylcholine, noradrénaline, adrénaline, sérotonine. Il s'agit d'un travail fondé essentiellement sur des travaux personnels. Les électrolytes et l'excitabilité neuro-musculaire ont été les explorations de base de tous les états pathologiques analysés.

Cette étude veut révéler l'importance des rythmes en biologie et conduit, en psychopathologie, à la notion de réactions oscillantes exagérées ou de perte de réponse oscillante, ces faits intéressant l'homme dans son unité psycho-somato-biologique. Dans cette perspective, le rôle des glandes endocrines est capital. Mais il s'agit de troubles fonctionnels endocriniens à point de départ hypothalamo-hypophysaire.

Pour l'auteur, le centre de la pathologie mentale est basé sur une tétrade syndromique fondamentale : perte de la conscience claire, anxiété, insomnie, fatigue. Chacun de ces symptômes présente une importance qui n'échappera à personne. A partir de cet ensemble syndromique apparaissent des conséquences psycho-biologiques importantes. Elles vont conduire à une difficulté croissante d'adaptation avec l'environnement. Cette adaptation anormale à l'environnement aboutira à des manifestations qui ont été synthétisées en quatre grands chapitres : états d'excitation, états d'inhibition, syndromes schizophréniques, involution progressive. Dans tous ces cas, une recherche psycho-métabolique a été toujours le fil directeur de ces approches cliniques.

L'ouvrage aborde alors les grands syndromes : crises excito-motrices, épisodes confusonoiriques aigus, épisodes délirants subaigus, états maniaques, états dépressifs et mélancoliques, schizophrénie, démences, avec, dans chaque cas, une étude bio-électrique personnelle apportant des arguments qui se veulent démonstratifs pour justifier la notion de réponses psycho-pathologiques post-agressives.

Le problème thérapeutique des états psycho-pathologiques représente un effort particulier. Au moment où la chimiothérapie prend une importance considérable, il était nécessaire d'en justifier la motivation et d'en limiter les indications. Cet abord thérapeutique s'oriente selon trois axes. C'est d'abord une base métabolique destinée à montrer que toute réanimation psychique est obligée de tenir compte de facteurs métaboliques. Il s'agit en définitive de problèmes de réanimation cellulaire. C'est ensuite la justification de thérapeutiques dites réoscillantes : malariathérapie, sismothérapie, cure de Sakel. Ces thérapeutiques classiques semblent devoir être complétées sinon supplantées par une chimiothérapie nouvelle (7843 RP et halopéridol).

C'est enfin le vaste domaine de la psycho-chimiothérapie utilisée non seulement par les psychiatres, mais aussi chaque jour par les médecins de discipline générale :

Les neuroleptiques, avec la chlorpromazine et la réserpine comme chefs de file, ont donné lieu à une étude détaillée sur le plan biologique.

Les tranquillisants ont été abordé beaucoup plus selon la notion de « tranquillisation » que suivant une étude analytique de chaque drogue employée.

Les anxiolytiques font l'objet d'une étude particulière.

Les psychotoniques ont été divisés en psychotoniques vrais, en neuro-stimulants et en réanimateurs métaboliques. Parmi ces derniers, une catégorie nouvelle apparaît. Elle se caractérise par une action psychologique originale conduisant au groupe des « dédramatisants ».

Bibliographie de huit pages.

P. MOLLARET.

CORBIN (J. L.). Anatomie et pathologie artérielles de la moelle, un vol., in-8° jésus, 318 p., 24 fig., Masson et Cie, édit., Paris 1961, prix broché : 32 NF.

Ce volume, préfacé par Th. Alajouanine, est un ouvrage d'actualité, puisque la vascularisation médullaire vient de faire l'objet des efforts convergents que l'on connaît.

Ces acquisitions récentes ont fort justement contribué à dissiper cette notion classique selon laquelle les troubles de la circulation médullaire représentaient une variété rare de la pathologie ischémique du système nerveux. C'est à l'ensemble des travaux anatomiques, cliniques et expérimentaux sur ce sujet qu'est consacrée cette monographie.

L'étude embryologique et anatomique du dispositif artériel est longuement développée dans la première partie de l'ouvrage. L'auteur expose les résultats de recherches personnelles effectuées à la Clinique des Maladies du système nerveux. Le réseau vasculaire n'est pas seulement l'objet d'une étude morphologique statique ; il est encore envisagé sous l'angle d'une systématisation anatomo-fonctionnelle dont l'unité circulaire est le territoire artériel. Cette systématisation constitue la base indispensable et aussi l'introduction à l'étude de la pathologie artérielle médullaire.

Celle-ci fait l'objet de la seconde partie de l'ouvrage. A la lumière d'observations démonstratives, on y trouve d'abord exposés les principaux aspects cliniques et le substratum anatomo-pathologique des troubles qui relèvent d'une hypovascularisation médullaire, que celle-ci entraîne la nécrose ou la dégénérescence anémique du tissu nerveux. Puis les différentes causes de la réduction de l'apport artériel sont passées en revue, dans une suite de chapitres d'un grand intérêt théorique et pratique. Certaines étiologies, dont les maladies artérielles, les embolies, les compressions, retiendront plus particulièrement l'attention des neurologistes et neuro-chirurgiens.

Mais cet ouvrage s'adresse aussi aux chirurgiens soucieux de prévenir les complications médullaires qui sont parfois la lourde rançon de leurs audacieuses interventions sur les gros troncs artériels, ou de l'exploration angiographique de l'aorte. Les chapitres consacrés aux myélomalacies des anévrysmes disséquants ou à la sténose de l'aorte trouveront audience près des cardiologues. Enfin, médecins et chirurgiens qui se penchent sur la pathogénie et la physiopathologie des troubles médullaires rencontrés lors des traumatismes rachidiens et les affections rachidiennes chroniques, trouveront analysé de manière critique le rôle des désordres circulatoires dans leur genèse.

Une très riche bibliographie de 18 pages complète ce volume qui mérite de retenir l'attention des neurologistes.

P. MOLLARET.

MECHELANY-LEROY (M^{me}). Étude spirométrique des insuffisants respiratoires poliomyélitiques en position verticale, à l'air libre. Modifications apportées par l'immersion en piscine, un vol., 110 p., Imprim. Réunies, édit. Thèse Médecine, Paris 1961.

Les neurologistes qui s'intéressent aux formes graves de la poliomyélite seront intéressés par cette thèse, qui condense toute la documentation du Pr Leroy et dans laquelle l'auteur

a étudié le problème de la reprise de la verticalité chez les insuffisants respiratoires poliomyélitiques. Les conclusions en sont les suivantes.

Quand il y a paralysie de la sangle abdominale, le passage en position verticale majore l'insuffisance respiratoire. Ceci, joint à la fatigue respiratoire qui résulte pour les paraplégiques du maintien de la posture debout, réalise des conditions fâcheuses qui ont paru nécessiter une surveillance spirométrique.

D'autre part, de nombreux malades qui supportaient mal la position debout, ont paru, à l'auteur, la supporter dans l'eau avec une fatigue respiratoire beaucoup plus faible. On a donc aussi réalisé une étude spirométrique debout en immersion totale, et en immersion partielle (à mi-tronc).

L'auteur a fait, pour chaque sujet, cinq spiogrammes avec épreuve de capacité vitale (C.V.), successivement en décubitus dorsal (D.D.), assis (Ass), debout (DT), debout en immersion totale (I.T.) et debout en immersion partielle (I.P.).

Une étude de sept sujets sains a montré que, pour les trois postures en milieu aérien, le passage en verticalité provoque une augmentation de la C.V., une translation de la C.V. dans la zone expiratoire, c'est-à-dire une chute de la capacité inspiratoire (C.I.) et une augmentation du volume de réserve expiratoire (V.R.E.). Ceci est attribuable à la baisse dans le thorax de la position de repos du diaphragme. Puisque la C.V. augmente, la chute de la C.I. est moins importante que l'augmentation du V.R.E. Ceci est attribuable à l'amélioration en verticalité du redressement vertébral, du placement des muscles inspiratoires accessoires, de la circulation sanguine pulmonaire et de la tonicité des abdominaux.

L'immersion provoque également une augmentation de la C.V., mais une translation dans la zone inspiratoire, cette fois avec remontée de la C.I. et diminution du V.R.E. Ceci est attribuable à la restauration de la pression intra-abdominale sous l'effet de la pression hydrostatique, provoquant une forte remontée du diaphragme dans le thorax. En I.T., les spiogrammes montrent que cette position est plus haute qu'en décubitus dorsal ; en I.P. elle est un peu plus basse.

Une étude de 23 sujets paralysés a montré qu'il y a parallélisme entre les bilans musculaires et les variations posturales.

En milieu aérien : tous ceux des malades qui ont une paralysie de la sangle abdominale, ont au passage en verticalité une diminution de la C.V., avec chute marquée de la C.I., et une très faible augmentation du V.R.E. ; le diaphragme tombe d'autant plus bas que la sangle abdominale est plus mauvaise. Les rares cas qui ont une bonne sangle avec un très mauvais diaphragme sont au contraire améliorés par la verticalité : il y a à la fois augmentation de la C.I. et du V.R.E. Ces diaphragmes ne peuvent lutter contre la remontée dans le thorax des viscères en D.D. L'existence surajoutée d'une statique défectueuse des muscles du tronc et des membres inférieurs majore les troubles spirométriques.

En immersion, pour le premier groupe, il y a augmentation de la C.V. et translation dans la zone inspiratoire en I.T., il y a augmentation de la C.I. qui dépasse la valeur de la C.I. en D.D. et diminution du V.R.E. ; en I.P. l'augmentation de la C.I. est moins marquée, mais le V.R.E. est souvent meilleur que celui de debout, quand la statique est améliorée par l'immersion. Pour le deuxième groupe, l'immersion n'a pas d'intérêt car le diaphragme ne peut lutter contre un excès de pression intra-abdominale.

Conclusions thérapeutiques : L'immersion réalise une restauration de la pression intra-abdominale, ce qui permet de conserver les avantages de la verticalité tout en obtenant une position de repos du diaphragme plus haute qu'en D.D., et donc une grande amélioration de la C.I. Ainsi est supprimé le facteur néfaste qui rendait dangereuse la position verticale chez ces insuffisants respiratoires et gênait leur rééducation. A ce titre, l'immersion paraît à l'auteur, avoir un grand intérêt pour le kinésithérapeute dans la majorité des cas de poliomyélite. Dans le cadre de la rééducation générale, elle permet les meilleures conditions de respiration et donc d'effort, et elle facilite la statique générale : la rééducation peut se faire sans épuisement respiratoire. Dans le cadre de la rééducation respiratoire proprement

dite, le travail de l'inspiration est au maximum facilité par l'I.T., et le travail de l'expiration par l'I.P. L'immersion permet en outre une série d'exercices qui lui sont propres.

L'examen du bilan spirométrique dans l'air permet de juger si l'on peut autoriser la posture verticale sans danger respiratoire pour le malade ou s'il est nécessaire suivant les cas d'en réglementer la durée, de poser l'indication de la rééducation seulement en immersion, d'instaurer une assistance respiratoire intermittente pour reposer le sujet. Enfin, ce bilan permet de juger des progrès de la rééducation.

Une bonne bibliographie de 9 pages complète ce travail qui fait honneur à la Faculté de Rennes.

P. MOLLARET.

LENY (Jean-François). Le Conditionnement, 1 vol., 168 pages, fig., Presses Universitaires, édit., Collection Le Psychologue, Paris 1961, prix : 8 NF.

Dans cet ouvrage l'auteur passe en revue les principaux problèmes de la psychologie du conditionnement tels qu'ils se présentent à l'heure actuelle. Négligeant volontairement certains domaines, tel le sommeil, et tout ce qui a rapport à la psycho ou à la physiopathologie, il place le conditionnement sur le terrain psychologique sans lui ôter cependant quoi que ce soit de son caractère objectif.

A la réaction conditionnelle classique de Pavlov succède donc l'élargissement de la notion de conditionnement. Mais celle-ci demeure et la liberté de l'individu ne saurait résider dans la négation de ses propres conditionnements ni dans l'espoir de s'en affranchir en les refusant. La liberté repose sur la prise de conscience raisonnée et scientifique des conditions qui la déterminent et dans l'effort « instrumental » en vue de les modifier pour le mieux.

Un lexique complète heureusement cet ensemble, en raison même des particularités d'un vocabulaire souvent tributaire d'emprunts étrangers. Il y est, d'autre part, joint une page de références.

H. M.

LAXENAIRE (M.). Les gigantismes partiels. Étude clinique et pathogénique, un vol., in-8° raisin, 156 p., 14 fig., G. Doin édit., Paris 1961.

Dans cette intéressante monographie, préfacée par P. Kissel, on trouvera les conclusions suivantes, tirées d'une étude à la fois clinique et pathogénique.

Le syndrome de Klippel-Trénaunay peut être assimilé au syndrome de Parkes Weber chaque fois que les examens cliniques et paracliniques permettent de mettre en évidence un shunt artério-veineux coïncidant topographiquement avec le membre hyperplasié. L'ostéohypertrophie localisée paraît, dans ce cas, être secondaire à un mécanisme d'hypervascularisation agissant avec prédilection au niveau des épiphyses fertiles des os. La dystrophie vasculaire, de son côté, proviendrait de la persistance anormale d'anastomoses habituellement non fonctionnelles au delà de la vie fœtale (Bourde).

Par contre, les formes du syndrome de Klippel-Trénaunay où ostéo-hypertrophie et angiomatose ne coïncident pas, sont inexplicables par la seule théorie vasculaire (M^{me} D. Louis-Bar). Elles doivent donc, de ce fait, être dissociées du syndrome de Parkes Weber.

Les gigantismes partiels peuvent s'associer à diverses phacomatoses : maladie de Sturge Weber, neuro-fibromatose de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville. On peut alors les considérer comme des malformations coordonnées à placer sur le même plan que les autres manifestations de ces affections.

Leur origine est due cette fois à un trouble précoce du développement embryologique (MM. Kissel, Schmitt, Tridon) et les formes dissociées du syndrome de Klippel-Trénaunay peuvent être considérées comme faisant partie du groupe des phacomatoses (Van der Molen).

L'étude des gigantismes partiels isolés ou éventuellement associés à des malformations

congénitales diverses, permet de préciser davantage le moment d'action de l'agent pathogène.

L'hémihypertrophie complète du corps paraît secondaire à un trouble très précoce agissant à l'époque de la différenciation de l'organisateur primaire (stade de deux à huit blastomères selon les expériences de Driesch).

Les macrosomies plus localisées, celles qui, par exemple, intéressent un membre, un doigt ou un orteil, seraient dues pour leur part à un désordre affectant les organisateurs secondaires ou tertiaires (théorie des « fluctuations oscillatoires de Müller »).

En dernière analyse, on peut dire que les gigantismes circonscrits sont secondaires à un trouble de l'induction, à une « dysinduction » selon l'expression de van Bogaert et Tridon ou même à une hyperinduction.

Il est impossible de préciser davantage le mécanisme en cause, mais il n'est pas interdit de penser que les expériences embryologiques de l'avenir permettront d'apporter une preuve objective à ce qui n'est encore qu'une explication théorique.

Une bibliographie qui, à elle seule, atteint le volume d'un mémoire (32 p.) complète cette étude qui fait honneur à l'École de Nancy.

P. MOLLARET.

CAPUT (Jean). Les syndromes menstruels et leurs traitements. Contribution à l'étude de la physiopathologie féminine, un vol., in-8° raisin, 312 p., 43 fig. Le François, édit., Paris 1961, prix broché : 52 NF.

Ouvrage où l'auteur décrit les « microlésions » génitales et leur symptomatologie locale, leur projection sur l'axe hypothalamique et l'éventail d'une pathologie organo-fonctionnelle fluante mais obéissant à des impératifs précis et où on voit enfin s'élargir le champ des possibilités thérapeutiques actuelles.

Les chapitres qui traitent de la douleur, des troubles psychiques et caractériels en trouvent des aperçus qui intéressent toutes les disciplines médicales.

Ce travail est suivi de quelques « vérités premières en Gynécologie », ensemble des réflexions et instantanés d'étude complétant la série de condensés parus dans le même esprit pour d'autres disciplines.

Après une étude clinique, des rappels anatomiques et physiologiques, l'auteur reprend individuellement chaque grande perturbation : douleur, troubles caractériels et psychiques, perturbations menstruelles, métabolisme de l'eau, stérilité, obésité, hypertrichoses.

Les constatations anatomiques recueillies en regard et les observations sont suivies des possibilités des traitements médicaux et chirurgicaux.

Un glossaire, une courte bibliographie (4 pages) et le curieux chapitre de « Quelques vérités premières » complètent ce volume.

P. MOLLARET.

HUARD (P.). Léonard de Vinci. Dessins anatomiques, 1 vol., 206 p., 80 planches ; Paris, Roger Dacosta, édit., Paris, 1961, prix : 58 NF.

Une fois de plus le Doyen Pierre Huard dont on connaît l'importante contribution à l'étude de l'histoire de la Médecine nous offre une édition digne d'intéresser non seulement les anatomistes et les Médecins mais tous les amateurs d'Art ; cette première édition française des Dessins Anatomiques du Maître de la Renaissance présente 80 planches conservées pour la plupart à la Bibliothèque Royale de Windsor. Contrairement à ses précurseurs, Léonard n'a pas borné ses études, ses lectures et ses dissections à l'anatomie de surface ; certaines planches de splanchnologie surprendront par leur précision.

L'ouvrage s'ouvre sur un rappel biographique, décrivant les séjours de Léonard à Flo-

rence, à Milan, à Rome, en France enfin où il devait mourir dans la pauvreté et dans l'exil. Les chapitres suivants donnent un aperçu de la méthode anatomique de Léonard, parfaitement située par rapport à celle de ses devanciers. En ce qui concerne l'anatomie du Système nerveux, on retiendra l'étude sur les ventricules cérébraux qui représente une véritable prouesse puisque Léonard en réussit des moulages en cire, l'idée sinon la réalisation de la pneumo-encéphalographie, les expériences physiologiques sur l'animal spinal, la description des nerfs des membres et de certains dermatomes sensitifs. Chaque planche est accompagnée d'un commentaire et de la référence exacte du dessin original. Les reproductions sont d'une qualité exceptionnelle qui font honneur à l'Éditeur.

L'Anatomie et la physiologie de Léonard de Vinci sont sur beaucoup de points très en avance sur les connaissances de son temps et, comme en d'autres domaines, forcent l'admiration.

J. PECKER.

BARDIS (Cl.). Facteurs psychologiques et éléments de pronostic de la réadaptation professionnelle des psychopathes et des anormaux mentaux, un vol., 94 p., *Thèse Médecine*, Toulouse, 1961.

L'auteur rapporte les résultats d'une enquête sur l'activité professionnelle et le reclassement des psychopathes et des anormaux mentaux auprès des médecins du travail en particulier.

Il en ressort que le reclassement et la réadaptation des psychopathes et anormaux mentaux sont particulièrement difficiles à réussir.

Certains symptômes particuliers au milieu de travail doivent attirer l'attention des médecins du travail. Ce sont les changements fréquents d'emploi, les accidents de travail répétés, l'absentéisme, la lenteur dans le travail, les difficultés de caractère, le phénomène « d'allergie au travail ».

Parmi les circonstances extérieures à la personnalité des malades qui favorisent la désadaptation d'origine psychique, il faut noter celles qui tiennent aux conditions de travail, fatigue, changement du rythme des heures de travail, tension et les conditions hors du lieu de travail, éloignement du domicile, habitat, trajets de midi.

Il apparaît nettement que les conditions extérieures aux perturbations de la personnalité gardent une influence secondaire quelles que soient les apparences et qu'en définitive, le problème psychiatrique a toujours, et de loin, la première importance.

Les facteurs psychologiques à considérer en vue de la réadaptation sont : la nature de la maladie mentale et la profondeur du déficit, le caractère et la sociabilité, la stabilité psychique, le sens des initiatives et des responsabilités qui est particulièrement important, les tendances perverses, l'habileté et le délié psychomoteur, le niveau général intellectuel et culturel ; l'importance du « désir de s'en sortir », la rareté des crises et l'espacement des rechutes, la durée de l'arrêt du travail, l'échec ou le succès lors de la première tentative de réadaptation ; enfin, l'efficacité de la thérapeutique qui occupe depuis quelques années, une place au premier rang et à laquelle on doit accorder une importance primordiale.

On peut résumer les facteurs « extra-maladifs » en deux relations triangulaires : malades, famille, médecin et malade, famille, sécurité sociale.

Sur 794 cas, 634 ont réussi à garder ou à retrouver une activité professionnelle, 160 ont été éliminés.

Les renseignements suffisants pour 411 cas de réadaptation (à l'exclusion des débiles) ont permis de constater que 362 s'étaient reclassés spontanément et que 48 avaient bénéficié du reclassement organisé.

Il faut considérer à part la réadaptation spontanée, véritable expérience de physiologie de la vie sociale, dont la grande fréquence a constitué la surprise de l'enquête. On reste étonné de l'ingéniosité qu'ont les anciens malades ou certains anormaux pour se reclasser. Les deux facteurs de cette réadaptation spontanée sont la nature de la personnalité du malade et secondairement l'aide extérieure, notamment familiale.

Le reclassement organisé qui a intéressé 49 des malades est toujours inférieur à la réadaptation spontanée. Cela se comprend car il s'agit des malades les plus difficiles chez lesquels la dysharmonie et l'instabilité prédominent. Les organismes de reclassement sont peu nombreux : on se heurte au manque de place dans les centres de formation professionnelle. Enfin ces difficultés tiennent souvent à un défaut d'encadrement.

L'avenir s'ouvre donc sur l'intérêt considérable qui s'attache aux organisations de prise en charge des psychopathes et des anormaux mentaux en cours de réadaptation professionnelle dont le modèle est donné par des Institutions telles que : « Hôpitaux de nuit » et « homes de post-cure ».

Courte bibliographie de 38 références.

P. MOLLARET.

GASSER (G.). Technique neuropathologique de base (Basic neuro-pathological technique). Préface de A. L. Woolf. 1 vol., 77 p., 54 fig., 4 planches en couleurs, hors texte. Blackwell Scientific Publications, édit., Oxford 1961, prix 20 S.

Ce petit manuel expose d'une manière claire et concise les opérations successives intervenant dans la technique des préparations neuropathologiques, depuis la table d'autopsie. Les méthodes de coloration mises en œuvre sont celles généralement employées dans un grand laboratoire spécialisé ; elles ont été choisies en raison des bons résultats obtenus par elles, en même temps qu'en raison de leur simplicité. G. dans tout cet exposé fait bénéficier le lecteur de sa propre expérience et souligne l'intérêt toujours actuel de l'examen histopathologique du système nerveux, en dépit des acquisitions nouvelles obtenues à partir de la neurochimie et de la microscopie électronique.

H. M.

EKBLAD (Martin). Pronostic, sur des bases socio-psychiatriques, après stérilisation. Étude faite à partir de 225 femmes (The prognosis after sterilization on social-psychiatric grounds. A follow-up study of 225 women), 1 vol., 162 pages, tableaux, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Supplementum 161, vol. 37, 1961.

Ce travail met en évidence les deux facteurs essentiels qui en Suède jouent un rôle prédominant dans le problème de la stérilisation féminine, ainsi que les résultats qui en découlent, depuis une dizaine d'années. Il montre l'importance du facteur social et du facteur médical, étant entendu que les raisons médicales relèvent souvent de la psychiatrie, non de psychoses, mais de conditions mentales diverses. Les problèmes les plus divers sont discutés quant au devenir de ces sujets, dans le domaine social et dans leur comportement affectif et génital.

Bibliographie de trois pages.

H. M.

Cinquante années de Neuropathologie en Allemagne (50 Jahre Neuropathologie in Deutschland), 1 vol., 123 pages, 25 fig., 1 dépliant, G. Thieme édit., Stuttgart édit., 1961, prix : D M 12,80.

A l'heure où de nouveaux moyens d'investigation sont mis en œuvre pour une meilleure connaissance des maladies nerveuses, et au moment même où s'ouvre à Munich le premier Congrès international de Neuropathologie, les responsables de ces journées ont tenu à honorer les grands noms de spécialistes allemands disparus qui ont glorieusement œuvré dans cette discipline.

Le Dr L. van Bogaert rappelle excellemment en un bref avant-propos les étapes par-

courues depuis que « la Neurologie est entrée résolument dans sa phase d'interprétation pathologique », et les contributions fondamentales des écoles française, espagnole, allemande.

Ce petit volume comporte donc après une introduction du Pr W. Scholz, une série de notices bibliographiques dans lesquelles la personnalité, la vie, les travaux de grands neuropathologistes d'outre-Rhin sont évoqués.

Le Pr W. Krucke fait revivre la personnalité de Carl Weigert et de Ludwig Edinger. Le Pr K. Kolle, celle de Emil Kraepelin en tant que promoteur de la neuropathologie. Le Pr H. Spatz évoque Nissl qui, avec Alzheimer et Spielmeyer, illustrent l'école munichoise. L'œuvre de Spielmeyer et de ses élèves est exposée par le Pr W. Scholz ; celle d'Alois Alzheimer par le Pr J. E. Meyer. Celle d'Alfons Maria Jakob par le Pr H. Jacob. Une dernière évocation est celle que le Pr J. Hallervorden apporte de tous les neuropathologistes du cercle berlinois, dont Hans Gerhard Creutzfeldt, Max Bielschowsky, O. Vogt et nombre d'autres.

Ainsi, en un Congrès où sont mis à l'ordre du jour des moyens d'investigation encore récemment insoupçonnés, l'évocation de tels noms témoigne de l'importance toujours actuelle de ce qui fut par eux réalisé.

H. M.

SÈZE (S. de) et SIGWALD (J.). Encyclopédie Médico-chirurgicale. 34^e Cahier spécialisé de Neurologie. Recueil n° 41, 1961.

Dans ce cahier sont contenues les mises au point actuelles des questions suivantes :

Tics, par L. GAYRAL ; dans ce travail l'auteur fait une étude d'ensemble de ces mouvements anormaux dont la place très particulière se situe aux confins de la neurologie et de la psychiatrie.

Sous le terme *Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse*, F. THIÉBAUT et J. E. GRUNER groupent, pour les étudier au point de vue anatomique et clinique, la maladie de Friedreich, l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie, la paraplégie spasmodique familiale et la dystasie aréflexique héréditaire de Roussy et Lévy.

J. FONCIN apporte une *Anatomie pathologique des tumeurs intracrâniennes* reposant sur cinq cent cinquante-trois cas ; il rappelle en terminant, les conditions techniques indispensables pour une étude de ces formations, en milieu neuro-chirurgical.

Dans les pages consacrées à l'*Electro-encéphalographie dans les néformations intracrâniennes*, Y. MAZARS expose les techniques d'examen et les divers types de tracés, en soulignant le fait que les altérations recueillies ne doivent jamais être considérées comme spécifiques d'un processus expansif ; elles exigent de toute évidence une confrontation avec les autres éléments cliniques.

Au chapitre des *Traumatismes crânio-cérébraux fermés*, J. LE BEAU et R. BILLET poursuivant l'étude clinique de telles lésions, précisent les divers aspects de leur évolution secondaire et les indications thérapeutiques et chirurgicales qui en découlent. M. FELD en apporte une *Étude médico-légale*.

Enfin G. GUIOT expose le principe de la *Chirurgie stéréotaxique des mouvements anormaux*, le but poursuivi et les résultats à attendre suivant les divers types considérés.

Des fiches additives complètent ce cahier, à la manière des précédents.

H. M.

Acta Neuropathologica, 1961, vol. 1, fasc., 107 pages et figures.

Publiée par I. Bertrand, de Paris, W. Blackwood, de Londres, L. van Bogaert, d'Anvers, E. Frauchiger, de Berne, W. Haymaker, de Moffet Field, W. Krückke, de Francfort-sur-le-Main, F. Lüthy, de Zurich, W. Scholz, de Munich, et F. Seitelberger, de Vienne,

cette Revue représente l'Organe du groupe de travail de Neuropathologie et du groupe de travail de Neuropathologie comparative de la Fédération Mondiale de Neurologie.

La complexité grandissante de la Neuropathologie, de ses problèmes, l'élargissement même de son domaine, ont fait apparaître la nécessité, voire l'urgence d'un organe de liaison entre les diverses disciplines plus ou moins étroitement en rapport avec elle. *Acta Neurologica* est née de cette nécessité d'un groupement des travaux d'anatomopathologie jusqu'à ce jour publiés dans des revues très diverses.

En redonnant à la Neuropathologie la conviction de sa signification comme instrument essentiel de recherche en pathologie cérébrale, *Acta Neurologica* doit pouvoir faciliter des confrontations fructueuses entre les chercheurs des diverses branches de cette discipline.

Les travaux originaux parus dans ce premier numéro sont les suivants :

H. Hager : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und der perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. — L. E. Farr, W. Haymaker, W. Calvo, Y. L. Yamamoto et St. W. Lippincott : Neutron-Capture therapie in a case of cerebellar sarcoma treated initially with X. Radiation. A clinical and histological study. — A. Spais, P. A. Palsson et L. van Bogaert : Pathology of enzootic ataxia of Lambs. — M. Wolman : Histochemical study of the brain in an atypical case of amaurotic idiocy. — W. Scholz et W. Wechsler : Nekrotisierende und Entmarkungsvorgänge bei cerebraler Gasembolie. — K. Jellinger : Marchiafava-Bignami-Syndrom.

Tous les travaux publiés dans cette Revue comportent obligatoirement un résumé dans la langue originale et une traduction de ce résumé dans une des deux autres langues.

Éditée par Springer, la présentation de cette Revue et la qualité des figures ne sauraient qu'être excellentes.

H. M.

SÉMIOLOGIE

BANIEWICZ (Napoléon). Sur un nouveau réflexe sternal dans les affections cérébrales graves avec somnolence, spécialement les états stuporeux (Ueber einen neuen sternalen Reflex bei schwerer Hirnerkrankungen mit Somnolenz bzw. soporösem Zustand). *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 1961, 87, n° 2, pp. 248-256.

Ce réflexe (basé sur environ mille observations) est constaté pendant le sommeil physiologique et dans des états de somnolence et d'affections comateuses provoqués par de nombreuses maladies organiques cérébrales. Il appartient au groupe de réflexes axiaux, mais diffère de tous les autres réflexes sternaux observés par Alajouanine, W. Chodzko, Guillain, Moro et Smirnov. Normalement, la réaction réflexe se manifeste après piqure cutanée au voisinage du manubrium sternal, par des mouvements actifs des muscles de la tête, du cou et des extrémités. En cas d'existence d'un foyer lésionnel au niveau d'un hémisphère, le réflexe est affaibli ou inexistant dans la partie correspondante du corps. Dans des lésions bulbaires et protubérantielles la recherche du réflexe entraîne des réactions de décérébration.

H. M.

BORNSTEIN (B.). Jambes sans repos (dysesthésies tibiales). (Restless legs). *Psychiatria et Neurologia*, 1961, 141, n° 3, pp. 165-201, 2 fig.

L'étude de vingt-deux sujets atteints de ce syndrome a permis la mise en évidence d'une composante familiale héréditaire dans un nombre important de cas. Un traumatisme cérébral, une encéphalite, une affection des nerfs périphériques ou une compression radiculaire lombaire par protrusion discale seraient susceptibles d'influencer son évolution ou sa régression. A noter dans une des familles, la coexistence de ce trouble et d'un trem-

blement héréditaire. Aucune thérapeutique ne semble efficace. Peut-être, du point de vue étiologique, faut-il envisager la possibilité d'un trouble biochimique fonctionnel du système réticulaire.

Une page de références.

H. M.

BRUSA (A.), ROSSI (R.) et TARTARINI (E.). Syndrome primaire de Gerstmann dans un cas de méningiome frontal de la convexité. *L'Encéphale*, 1960, 49, n° 4, pp.319-328, 6 fig.

Nouveau cas de ce syndrome dont la régression fut complète après intervention. Considérations relatives à sa cause et à sa valeur localisatrice.

Treize références.

H. M.

CORCOS (André) et ABD-EL-RAHIM (Amokrane). Syndrome oedémato-cérébelleux post-puerpéral. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1960, 78, n° 7-8, pp. 271-274.

Observation d'une accouchée de vingt-quatre ans, hospitalisée pour coma et œdèmes inflammatoires des membres inférieurs. Au sortir du coma existent une aphasie et un syndrome cérébelleux. L'aphasie dure un mois. Régression progressive des autres signes, mais persistance, six mois plus tard, d'un certain degré d'hypermétirie et de dysarthrie. Les auteurs ont déjà observé deux cas analogues de ce syndrome oedémato-cérébelleux qu'il leur semble difficile d'intégrer dans aucun de ceux déjà décrits.

Deux références.

H. M.

FENYES (I.), GERGELY (C.) et TOTH (S.). Études cliniques et électromyographiques des « réflexes médullaires » chez les prématurés et enfants à terme (Clinical and electromyographic studies of « spinal reflexes » in premature and full-term infants). *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 1960, 23, (n. s.), n° 1, pp. 63-68, 8 fig.

Les réflexes d'automatisme médullaire ont été étudiés sur une série d'enfants prématurés (très peu de temps après leur naissance) et sur d'autres nés à terme (à un âge variant entre un jour et un an). Quatre procédés de mise en évidence de ces réflexes ont été employés ; trois d'entre eux, qui ont déjà été décrits, sont en pratique souvent inefficaces. Le dernier, qui fut utilisé initialement sur l'animal (réflexe inguinal d'extension croisée), peut être régulièrement obtenu chez les jeunes sujets considérés. Ce réflexe qui est une variante du réflexe d'extension croisée diminue d'intensité au cours du développement ontogénique et, après s'être manifesté de façon rudimentaire, il disparaît peu à peu ou demeure cliniquement latent au cours de la première année de la vie.

Les études électromyographiques montrent que le réflexe inguinal d'extension croisée et que la réponse du réflexe de flexion ne concernent pas seulement les muscles qui y sont directement intéressés, mais aussi les antagonistes. Il semble bien qu'une technique appropriée puisse extérioriser simultanément les réflexes de flexion et d'extension au cours des premières phases du développement nerveux normal, mettant ainsi en évidence un remarquable phénomène « co-reflex ».

Vingt-huit références.

H. M.

Le Gérant : Georges MASSON.

Dépôt légal : 1962, 1^{er} trimestre, N° d'ordre 3680, Masson et C^{ie}, Éditeurs, Paris.
Imprimé par la S.F.I.L. et Imp. Marc Texier réunies, à Poitiers (Printed in France).

de
du

t-
oo,
si-

o-
bi-

nes
rn-
es,
ie.
ux

ro-
à
ure
23,

rés
tre
és ;
ier,
etre
du
que
ini-

isée
ont
pro-
des
nar-